



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**"ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ
ΑΓΩΓΗ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΕΛΑΒΑΝ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΗΣ
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ"**

υπό

ΠΗΝΕΛΟΠΗΣ ΣΑΡΡΗ-ΦΛΩΡΙΔΟΥ

Ειδικευόμενης Αναισθησιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

*Αθανάσιος Χαλκιάς , Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αθανάσιος Χαλκιάς, Επίκουρος Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- *(Επιβλέπων)*
2. Ε. Αρναούτογλου
3. Γ. Κούβελος

Αναπληρωματικό μέλος:

Μ. Ματσάγκας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING SURGERY UNDER GENERAL ANESTHESIA. EVALUATION OF CLINICAL MANAGEMENT IN RELATION TO CURRENT GUIDELINES”

EΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της διπλωματικής μου εργασίας κ. Αθανάσιο Χαλκιά, Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας, για το ενδιαφέρον και την αρωγή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής για την επιστημονική συνεισφορά τους.

Ακολουθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την κα. Ελένη Κοράκη, Αναισθησιολόγο - Διευθύντρια ΕΣΥ, Συντονίστρια του Αναισθησιολογικού Τμήματος του Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου» και μέντορά μου, για τις συμβουλές και τη βοήθειά της.

Επιπλέον, ευχαριστίες αξίζει να αποδοθούν και στους συναδέλφους του Τμήματός μου για τη δυνατότητα που μου προσέφεραν να παρίσταμαι στις διαλέξεις του μεταπτυχιακού προγράμματος παρά τις αυξημένες ανάγκες κατά τη διάρκεια της απουσίας μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ανιδιοτελή υποστήριξη και τις συμπληρωματικές γνώσεις που μου προσέφεραν ανέκαθεν και κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής αποτελεί ιδιαίτερη συνιστώσα της περιεγχειρητικής ιατρικής. Στην παρούσα αναδρομική μελέτη παρατήρησης διερευνήθηκε η διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία το 2019 στο Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου». Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 102 ασθενείς, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε τέσσερις ομάδες βάσει της αντιθρομβωτικής αγωγής που λάμβαναν: 27 ασθενείς που λάμβαναν νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά ή ανταγωνιστές βιταμίνης Κ, 31 ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς P₂Y₁₂, 47 ασθενείς που λάμβαναν ασπιρίνη και 9 ασθενείς που λάμβαναν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή. Η περιεγχειρητική διαχείριση της αγωγής πραγματοποιήθηκε κυρίως από τους θεράποντες ιατρούς (ορθοπαιδικοί, νευροχειρουργοί, γενικοί χειρουργοί και αγγειοχειρουργοί) και τους καρδιολόγους και σε μικρότερο βαθμό από αναισθησιολόγους. Η διαχείριση της αγωγής βασίστηκε στην κλινική εμπειρία των θεραπόντων ιατρών και λιγότερο στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Παρόλα αυτά, η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση αιμορραγικών ή θρομβωτικών επιπλοκών.

Λέξεις- Κλειδιά: θρόμβωση, αιμορραγία, γενική αναισθησία, αντιθρομβωτική αγωγή, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, αντιπηκτική αγωγή, αμέσως δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά(DOACs), θεραπεία γεφύρωσης

Abstract

Management of antithrombotic treatment is a basic component of perioperative care. In this retrospective observational study, we evaluated the antithrombotic management in patients undergoing elective surgery under general anesthesia. We included 102 patients who were divided into four groups according to the type of antithrombotic treatment; 27 patients receiving direct oral anticoagulants or vitamin K antagonists, 31 patients receiving P₂Y₁₂ inhibitors, 47 patients receiving aspirin, and 9 patients receiving double antithrombotic treatment. In most cases, the perioperative antithrombotic management was based on the clinical experience of the attending surgeon and was not adhered to current guidelines. However, perioperative management was not associated with hemorrhagic or thrombotic complications.

Key words: thrombosis, hemorrhage, general anesthesia, antithrombotic treatment, antiplatelet drugs, anticoagulant drugs, direct oral anticoagulant drugs, bridging therapy

Πίνακας Περιεχομένων

Κεφάλαιο 1 Εισαγωγή	8-51
1.1 Χαρακτηριστικά ασθενών με διαταραχές πήξης.....	8
1.2 Εκτίμηση αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου	8-14
1.3 Αντιαιμοπεταλιακά Φάρμακα	14-23
1.3.1 Ασπιρίνη.....	14-16
1.3.2 Τριφλουζάλη	16-17
1.3.3 Ανταγωνιστές Υποδοχέων P ₂ Y ₁₂	17-24
i) Κλοπιδογρέλη	17-19
ii) Πρασουγρέλη	20-21
iii) Τικαγκρελόρη	21-23
1.4 Αντιπηκτικά.....	23-36
1.4.1 Από του στόματος αντιπηκτικά-Ανταγωνιστές Βιταμίνης K(VKAs)	25-26
1.4.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά	26-35
i) Νταμπιγκατράνη	27-28
ii) Ριβαροξαμπάνη	28-30
iii) Απιξαμπάνη.....	31-34
1.4.3 Ενέσιμα αντιπηκτικά.....	34-35
Fondaparinux	34-35
1.5 Περιεγχειρητική διαχείριση του ασθενή –	
Κατευθυντήριες οδηγίες	35-51
1.5.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιαιματοπεταλιακά ...	36-43
I. Μονή αντιαιματοπεταλιακή αγωγή.....	36-37
II. Διπλή αντιαιματοπεταλιακή αγωγή	37-43
1.5.2 Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιπηκτικά	44-51
I. VKAs.....	44-46
II. UFH.....	47
III. LMWH.....	47-48
IV. FONDAPARINUX	48
V. DOACs	48-51

Κεφάλαιο 2 Μεθοδολογία.....	51-55
2.1 Είδος Μελέτης	52
2.2 Σκοπός	52
2.3 Κριτήρια Ένταξης	52
2.4 Κριτήρια Αποκλεισμού	53
2.5 Ενημερωμένη Συγκατάθεση.....	53
2.6 Λεπτομέρειες Καταγραφής	53-54
2.7 Καταληκτικά Σημεία	54-55
2.7.1 Πρωτογενές Καταληκτικό Σημείο	54
2.7.2 Δευτερογενές Καταληκτικό Σημείο	55
2.8 Στατιστική Ανάλυση	55
 Κεφάλαιο 3 Αποτελέσματα	 56-72
3.1 Δημογραφικά στοιχεία	56-62
3.2 Διεγχειρητική περίοδος και πρώιμη μετεγχειρητική περίοδος (μέχρι την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο)	62-67
3.3 Όψιμη μετεγχειρητική περίοδος-Παρακολούθηση	67-72
 Κεφάλαιο 4 Συζήτηση	 72-80
4.1 Σύνοψη Αποτελεσμάτων	72-79
4.2 Περιορισμοί Μελέτης.....	80
 Κεφάλαιο 5 Συμπεράσματα.....	 81
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 82-87

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Χαρακτηριστικά ασθενών με διαταραχές της πήξης

Οι ασθενείς με διαταραχές της πήξης αποτελούν μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, ιδιαίτερα με την πρόοδο της πρωτογενούς πρόληψης και της προφυλακτικής ή θεραπευτικής χορήγησης αντιθρομβωτικής αγωγής. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να πάσχουν από στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αιμορροφιλίες, αυτοάνοσα νοσήματα, ενεργό καρκίνο κ.α.

1.2 Εκτίμηση αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου

Όταν οι παραπάνω κατηγορίες ασθενών πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση, είναι σημαντικό να ρυθμιστεί σωστά η αντιθρομβωτική τους αγωγή. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου τόσο για θρόμβωση όσο και για αιμορραγία^[6], ανάλογα με το είδος της επέμβασης και τη συνοσηρότητα κάθε ασθενή. Επομένως είναι σημαντικό να εκτιμάται εξατομικευμένα ο αιμορραγικός και ο θρομβωτικός κίνδυνος των ασθενών και να δίνονται οι κατάλληλες οδηγίες για τη διακοπή ή όχι της αντιθρομβωτικής αγωγής^[6], τη διάρκεια της διακοπής, την αναγκαιότητα ύπαρξης ή όχι γεφύρωσης^[6], καθώς και τη συνέχιση της αγωγής μετεγχειρητικά^[6]. Κάθε ασθενής έχει θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο σύμφωνα με τα score που περιγράφονται στους Πίνακες 1 και 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ^[4]: CHAD2VASC2 SCORE

	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
C	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια/δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας (EF ≤ 40%)	1
H	Υπέρταση(υπό αγωγή)	1
A2	Ηλικία ≥75	2
D	Σακχαρώδης Διαβήτης	1
S2	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο/Παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο/θρομβοεμβολή	2
V	Αγγειακή νόσος (ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, περιφερική αγγειακή νόσος, αθηρωματική πλάκα στην αορτή)	1
A	Ηλικία 65-74	1
S	Γυναικείο φύλο	1
	Μέγιστη βαθμολογία	9

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ^[45]: HAS BLED SCORE

	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	Score
H	Αρρυθμιστη Υπέρταση (ΣΑΠ>160mmHg)	1
A	Νεφρική ή Ηπατική δυσλειτουργία	1 ή 2
S	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	1
B	Αιμορραγία*	1
L	Παρατεταμένο INR	1
E	Ηλικία>65	1
D	Λήψη φαρμάκων** ή αλκοόλ	1 ή 2

* Ιστορικό μείζονος αιμορραγίας, αναιμία

**Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, στεροειδή

Ο υπολογισμός του χειρουργικού-θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου μπορεί να υπολογιστεί βάσει των χαρακτηριστικών που περιγράφονται στους Πίνακες 3 και 4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ^[3]^[16]: ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Υπολογισμός χειρουργικού κινδύνου		
Χαμηλού κινδύνου <1%	Ενδιάμεσου κινδύνου 1-5%	Υψηλού κινδύνου >5%
Επιπολής επεμβάσεις	Ενδοπεριτοναϊκές επεμβάσεις (σπληνεκτομή, αποκατάσταση βουβωνοκήλης, χολοκυστεκτομή)	Επεμβάσεις στην αορτή και μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις
Μαστός	Περιφερική αρτηριακή αγγειοπλαστική	Ηπατεκτομή, Επεμβάσεις χοληφόρων
Οδοντιατρικές επεμβάσεις	Ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος	Εκτομή οισοφάγου
Ενδοκρινείς αδένες (θυρεοειδής)	Επεμβάσεις Κεφαλής-Τραχήλου	Εκτομή επινεφριδίου
Οφθαλμοί	Μεταμόσχευση νεφρού	Μεταμόσχευση ήπατος ή πνευμόνων
Ανακατασκευαστικές επεμβάσεις	Ελάσσονες ενδοθωρακικές επεμβάσεις	Πνευμονεκτομή
Επεμβάσεις για ασυμπτωματική νόσο καρωτίδας (ενδοπρόθεση καρωτίδας ή καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή)	Επεμβάσεις για ασυμπτωματική νόσο καρωτίδας (ενδοπρόθεση καρωτίδας ή καρωτιδική ενδαρτηρεκτομή)	Ανοικτή επαναγγείωση κάτω άκρου ή εμβολεκτομή ή ακρωτηριασμός

Ελάχιστονες γυναικολογικές επεμβάσεις	Μείζονες γυναικολογικές επεμβάσεις	Αποκατάσταση διάτρησης εντέρου
Ελάχιστονες ορθοπαιδικές επεμβάσεις (εκτομή μηνίσκου)	Μείζονες ορθοπαιδικές (ισχίο) ή νευροχειρουργικές (σπονδυλική στήλη) επεμβάσεις	Δωδεκαδακτυλοπαγκρεατεκτομή
Ελάχιστονες ουρολογικές επεμβάσεις (διουρηθρική προστατεκτομή)	Μείζονες ουρολογικές επεμβάσεις	Κυστεκτομή

ΠΙΝΑΚΑΣ 4 ^[27] : ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Επέμβαση	Χαμηλός αιμορραγικός κίνδυνος (<1,5%)	Υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος (>1,5%)
Αναισθησιολογική	Ενδοτραχειακή διασωλήνωση	Υπαραχνοειδής και επισκληρίδιος αναισθησία
Επέμβαση Καρδιάς	-	Όλες
Καρδιαγγειακή	Διαγνωστική στεφανιογραφία (αμφιλεγόμενο)	Τοποθέτηση βηματοδότη ή απινιδωτή, επεμβάσεις στα στεφανιαία αγγεία, έλεγχος ηλεκτροφυσιολογικός και/ή κατάλυση
Οδοντιατρική	Εξαγωγή οδόντων Ενδοδοντικές επεμβάσεις (απονεύρωση)	Ανακατασκευαστικές επεμβάσεις
Δερματολογική	Ελάχιστονες δερματολογικές επεμβάσεις (εκτομή βασικοκυτταρικού και πλακώδους καρκινώματος, σπίλων, ακτινικής	Μείζονες επεμβάσεις (ευρεία εκτομή μελανώματος)

	υπερκεράτωσης, προκαρκινικές αλλοιώσεις)	
Γαστρεντερολογική	<p>Διαγνωστική ενδοσκόπηση με ή χωρίς βιοψία βλεννογόνου</p> <p>Ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία χωρίς σφιγκτηροτομή</p> <p>Ενδοσκοπικός υπέρηχος χωρίς FNA</p> <p>Μη θερμική αφαίρεση μικρών πολύποδων</p>	<p>Αφαίρεση μεγάλου πολύποδα (>1 εκ)</p> <p>Ενδοσκοπική εκτομή βλεννογόνου και υποβλεννογόνου</p> <p>Σφιγκτηροτομή χοληφόρων ή παγκρέατος</p> <p>Ενδοσκοπικός υπέρηχος με FNA ή βιοψία με βελόνη</p> <p>Διαδερμική ενδοσκοπική γαστροστομία</p> <p>Πήξη ή κατάλυση όγκων, αγγειακών εξεργασιών</p> <p>Διαδερμική βιοψία ήπατος</p>
Γενικής Χειρουργικής	Συρραφή επιπολής τραύματος	<p>Μείζων τραυματισμός ιστών</p> <p>Αγγειοβριθή όργανα (σπλήνας, ήπαρ, νεφρός)</p> <p>Εντερεκτομή</p> <p>Λαπαροσκόπηση</p>
Γυναικολογική	<p>Διαγνωστική κολποσκόπηση</p> <p>Υστεροσκόπηση</p> <p>Διαστολή και εκτομή</p> <p>Βιοψία ενδομητρίου</p> <p>Τοποθέτηση ενδομήτριας συσκευής</p>	<p>Λαπαροσκοπική επέμβαση</p> <p>Αμφοτερόπλευρη απολίνωση σαλπίγγων</p> <p>Υστερεκτομή</p>
Επεμβατικής Ακτινολογίας	Απλός καθετηριασμός καλά σχηματισμένων, ανάγγειων δομών (γαστροστομία,	Διαδερμική διαηπατική χολαγγειογραφία ή νεφροστομία

	νεφροστομία, σωλήνες χολοκυστεκτομής) Θωρακοκέντηση Παρακέντηση Αναρρόφηση κοιλιακών ή πυελικών αποστημάτων, τοποθέτηση παροχευέσεων μικρού διαμετρήματος Τοποθέτηση περιφερικού καθετήρα, περιφερική εισαγωγή κεντρικού καθετήρα Τοποθέτηση φίλτρου κάτω κοίλης φλέβας Τοποθέτηση προσωρινού καθετήρα αιμοκάθαρσης	Διαδερμική παροχέτευση αποστημάτων ήπατος ή χοληδόχου κύστεως Τοποθέτηση θωρακοσωλήνα Βιοψία οργάνων
Ενδαγγειακές	Φλεβική πρόσβαση	Αρτηριακή παρακέντηση
Νευρολογική	-	Οσφυονωτιαία παρακέντηση Μυελογραφία
Νευροχειρουργική	-	Ενδοκράνια επέμβαση Επέμβαση σπονδυλικής στήλης
Οφθαλμολογική	Καταρράκτης Ενδοβολβικές εγχύσεις	Περικογχικές επεμβάσεις Επεμβάσεις υαλοειδούς σώματος και αμφιβληστροειδούς
Ορθοπαιδική	Αρθροκέντηση	Αντικατάσταση άρθρωσης Αρθροσκόπηση
ΩΡΛ	Διαγνωστική ινοπτική λαρυγγοσκόπηση ή ρινοφαρυγγοσκόπηση Ενδοσκόπηση κόλπων FNA	Οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση στους κόλπους Βιοψία ή αφαίρεση ρινικού πολύποδα Θυρεοειδεκτομή

	Έγχυση στις φωνητικές χορδές	Παρωτιδεκτομή Διαφραγματοπλαστική Καυτηριασμός ρινικών κογχών
Πλαστική Χειρουργική	Θεραπεία εγχύσεων	Ανακατασκευή
Πνευμονολογία	Διαγνωστική βρογχοσκόπηση	Καυτηριασμός όγκου Διαβρογχική βιοψία Διαστολή στενώσεων
Ρευματολογία	Αρθροκέντηση	-
Ουρολογία	Κυστεοσκόπηση χωρίς βιοψία Περιτομή	Διουρηθρική προστατεκτομή Κυστεκτομή Βιοψία νεφρού Εξωσωματική λιθοτριψία
Αγγειοχειρουργική	-	Ανοιχτή ή ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος Αγγειακή παράκαμψη με μόσχευμα

1.3 Αντιαιμοπεταλιακά Φάρμακα

1.3.1 Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη προκαλεί εκλεκτική και μη αναστρέψιμη ακετυλίωση της υδροξυλομάδας στη σερίνη στη θέση 529 στην πολυπεπτιδική αλυσίδα της PGH-συνθάσης-1. Επομένως, η ασπιρίνη αναστέλλει τη δράση της COX-1 αλλά δεν επηρεάζει την ικανότητα της PGH-συνθετάσης-1 να δράσει ως υδροπεροξειδάση. ^[10]

^[15] Αναστέλλοντας την COX-1, ελαττώνεται η παραγωγή της Θρομβοξανής-2 (TxA₂), με αποτέλεσμα τη μειωμένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Για την πλήρη αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από την ασπιρίνη είναι απαραίτητο να

μειωθεί η παραγωγή της TxA2 κατά 90% τουλάχιστον, το οποίο μπορεί να επιτευχθεί με δόση έως 30mg/ημέρα. Όταν τα αιμοπετάλια έρχονται σε επαφή με την ασπιρίνη, η COX-1 αδρανοποιείται και παραμένει ανενεργός για το υπόλοιπο της ζωής του αιμοπεταλίου, δηλαδή για 7-10 ημέρες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά είναι απύρνα και δεν μπορούν επομένως να συνθέσουν εκ νέου ενεργό COX-1. Επομένως, η επαναφορά της φυσιολογικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση ασπιρίνης προϋποθέτει την παραγωγή νέων αιμοπεταλίων. Πρέπει να τονιστεί ότι το 1/7 των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων ανανεώνονται κάθε 24ωρο, επομένως έως και το 30% των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων μπορεί να εμφανίσουν φυσιολογική παραγωγή TxA2 ενώ έχει διακοπεί ήδη η ασπιρίνη για 48 ώρες. Συνεπώς, η καθημερινή λήψη ασπιρίνης προτιμάται συγκριτικά με τη μέρα παρά μέρα λήψη. Πρέπει να τονιστεί ότι σε χαμηλές δόσεις η ασπιρίνη δεν επηρεάζει τη δράση της ενδοθηλιακής COX-1 οπότε δεν μειώνει την παραγωγή PGI2, η οποία έχει πολλές ωφέλιμες δράσεις όπως ισχυρή αντιαιμοπεταλιακή δράση.

Η ασπιρίνη βελτιώνει την κλινική έκβαση σε όλα τα καρδιαγγειακά σύνδρομα [29] τόσο στην πρωτοπαθή [21] όσο και στη δευτεροπαθή πρόληψη, συμπεριλαμβανομένων των οξέων συμβαμάτων [9][13]. Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι μέτρια και η σύσταση για τη χρήση της σε αυτή την περίπτωση είναι υπό συζήτηση, καθώς το όφελος της προστασίας από τα ισχαιμικά επεισόδια αντiroπείται από τις αιμορραγικές επιπλοκές. Παρά την καθολική χρήση ασπιρίνης, η βέλτιστη δόση για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια παραμένει υπό συζήτηση. Η μελέτη CURRENT-OASIS 7 [9] έδειξε ότι η καθημερινή δόση 300mg ασπιρίνης έχει παρόμοια δράση ως προς την αποτελεσματικότητα, χωρίς να υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών, συγκριτικά με την καθημερινή δόση 75mg σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Σε περίπτωση που δεν προκύψει υποτροπιάζουσα ισχαιμία, η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση μπορεί να αποτελέσει τη θεραπεία εκλογής ως θεραπεία συντήρησης σε όλους τους ασθενείς μετά από καρδιαγγειακό σύμβαμα, είτε έχει προηγηθεί επεμβατική είτε φαρμακευτική προσέγγιση. Ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζουν ελαττωμένη απάντηση (αντίσταση) στη θεραπεία με ασπιρίνη, γεγονός το οποίο μπορεί να συνδεθεί με υποτροπιάζοντα ισχαιμικά επεισόδια.

Η αντίσταση στην ασπιρίνη μπορεί επίσης να οφείλεται και στην υψηλή δραστικότητα της καλλικρεΐνης, το οποίο ευνοεί την παραγωγή θρομβίνης ως επακόλουθο αγγειακού τραύματος. Επομένως, η αντίσταση στην ασπιρίνη μπορεί να προκαλείται από διάφορες αιτίες, όπως η χαμηλή συμμόρφωση, η παρεμβολή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και η γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών που παρατηρείται στο Διαβήτη Τύπου II. Ο αυξημένος ρυθμός παραγωγής των αιμοπεταλίων που παρατηρείται σε διάφορες παθήσεις όπως τα οξέα στεφανιαία συμβάματα, η περιφερική αρτηριακή νόσος και η διαβητική αγγειοπάθεια, που σχετίζεται με ταχύτερη επανεμφάνιση νέων αιμοπεταλίων που δεν έχουν υποστεί ακόμα την επίδραση της ασπιρίνης, μπορεί να παίζει ρόλο στην αντίσταση στην ασπιρίνη. Ο ρόλος γενετικών παραγόντων στην αντίσταση στην ασπιρίνη είναι αμφιλεγόμενος.

1.3.2 Τριφλουζάλη

Η τριφλουζάλη, ή αλλιώς 2-ακετυλοξυ-4-τριφθορομεθυλ-βενζοϊκό οξύ, είναι ένας αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας με χημική δομή παρόμοια με την ασπιρίνη, αλλά με διαφορετικό φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ.^{[9][15]} Το φάρμακο αυτό χορηγείται από του στόματος και η βιοδιαθεσιμότητά του κυμαίνεται από 83 έως 100%. Δεσμεύεται σχεδόν πλήρως στις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%) και διαπερνάει τα οργανικά τοιχώματα. Η τριφλουζάλη αποκετυλιώνεται στο ήπαρ, σχηματίζοντας τον κύριο μεταβολίτη της, το 2-υδροξυ-4-τριφθορομεθυλ βενζοϊκό οξύ (HTB). Αντιθέτως με τον ανενεργό μεταβολίτη της ασπιρίνης, το σαλικυλικό οξύ, το HTB περιέχει αντιαιμοπεταλιακή δράση και έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα περίπου 40 ώρες. Η τριφλουζάλη αναστέλλει μη αντιστρεπτά την COX-1 και ελαττώνει την παραγωγή TxA₂, αλλά σε μικρότερο βαθμό συγκριτικά με την ασπιρίνη.^[22] Αναστέλλει εκλεκτικά το μεταβολισμό των COX-1 στα αιμοπετάλια, διατηρώντας τη σύνθεση της PGI₂ στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Εκτός από την αναστολή της δράσης της COX-1 των αιμοπεταλίων, η τριφλουζάλη και συγκεκριμένα η HTB αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση, το ένζυμο που αποδομεί τα κυκλικά νουκλεοτίδια AMP και GMP, τα οποία αναστέλλουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.

Η τριφλουζάλη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ασπιρίνη όσο αφορά στη δευτεροπαθή πρόληψη αγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του

μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ ελαττώνει την επίπτωση ενδοκράνιας αιμορραγίας και αιμορραγίας γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) συγκριτικά με την ασπιρίνη. Πρέπει να τονιστεί ότι η τριφλουζάλη είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν άσθμα που προκλήθηκε από την ασπιρίνη. Η αποτελεσματικότητα της τριφλουζάλης συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη σχετικά με τη δευτεροπαθή πρόληψη εγκεφαλικού σε ασθενείς με πολυμορφισμούς στο *CYP2C19* θα καθοριστεί στην υπό εξέλιξη μελέτη MAESTRO.

1.3.3 Ανταγωνιστές Υποδοχέων P_2Y_{12}

Το ADP διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γένεση φυσιολογικών, πλούσιων σε αιμοπετάλια αιμοστατικών θρόμβων καθώς και στο σχηματισμό παθολογικών αρτηριακών θρόμβων. Το ADP που απελευθερώνεται από τα πυκνά κοκκία των αιμοπεταλίων αλλά και από τα τραυματισμένα κύτταρα συνδέεται με 2 αιμοπεταλιακούς υποδοχείς, οι οποίοι συνδέονται με πρωτεΐνες G, που ονομάζονται υποδοχείς P_2Y_1 και P_2Y_{12} . Ο P_2Y_{12} διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ενίσχυση και σταθεροποίηση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων που προκλήθηκε από τον ADP. ^[10] Επιπλέον, έχει ρόλο στην έκκριση αιμοπεταλίων που προκαλείται από ισχυρούς αγωνιστές. Ο σημαντικός ρόλος του υποδοχέα στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη σταθεροποίηση του θρόμβου τον έχει μετατρέψει σε σημαντικό στόχο στη διαχείριση και την πρόληψη αρτηριακών θρομβώσεων.

Οι ενεργοί μεταβολίτες των θειονοπυριδινικών προφαρμάκων (τικλοπιδίνη, κλοπιδογρέλη και πρασουγρέλη) δεσμεύονται ομοιοπολικά στον υποδοχέα P_2Y_{12} και αποτελούν μη αντιστρεπτούς, έμμεσους αναστολείς αιμοπεταλίων. Οι νεότεροι άμεσα δρώντες αναστολείς του υποδοχέα P_2Y_{12} (τικαγκρελόρη, καγκρελόρη και ελινογρέλη) αλλάζουν τη στερεοδιάταξη του υποδοχέα P_2Y_{12} με αποτέλεσμα την αντιστρεπτή, εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, αναστολή του υποδοχέα. ^[15]

i) Κλοπιδογρέλη

Η κλοπιδογρέλη αποτελεί θειονοπυριδίνη δεύτερης γενιάς, η οποία έχει αντικαταστήσει την τικλοπιδίνη, εξαιτίας της ισότιμης αποτελεσματικότητας, μικρότερης αιματολογικής τοξικότητας (ουδετεροπενία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα) και ασφάλειας. Η κλοπιδογρέλη είναι ένα προφάρμακο που απορροφάται

από το έντερο και μετατρέπεται *in vivo* στον ενεργό του μεταβολίτη. ^[15] Η πλειοψηφία (85%) του απορροφούμενου προφαρμάκου κλοπιδογρέλης μεταβολίζεται σε ανενεργούς μεταβολίτες από εστεράσες. ^[22] Το εναπομείναν (15%) ενεργοποιείται στο ήπαρ από το ενζυματικό μονοπάτι του ηπατικού κυτοχρώματος P-450(CYP). Για την ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης απαιτείται μετατροπή μέσω μια οξειδωτικής διαδικασίας 2 βημάτων, πρώτα η μετατροπή σε έναν ενδιάμεσο μεταβολίτη, την 2-οξο-κλοπιδογρέλη, η οποία είναι ανενεργή, και ακολούθως η μετατροπή της στον ενεργό της θειολ-μεταβολίτη (R130964). Και στα δύο βήματα απαιτείται η συμμετοχή των ηπατικών ισοενζύμων CYP, όπως τα CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP1A2 και CYP2B6.

Ο ενεργός θειολ-μεταβολίτης της κλοπιδογρέλης αναστέλλει μη αντιστρεπτά τον P_2Y_{12} . Η αναστολή του υποδοχέα P_2Y_{12} μέσω του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης αναστέλλει ισχυρά τη συσσώρευση μέσω ADP των αιμοπεταλίων και επιπλέον ελαττώνει την έκκριση πυκνών κοκκίων από τα αιμοπετάλια.

Αυτή η τελευταία δράση μπορεί να είναι υπεύθυνη για την ελάττωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από κολλαγόνο και θρομβίνη, καθώς η έκκριση πυκνών κοκκίων συσχετίζεται με την ενίσχυση των παραπάνω μονοπατιών. Η κλοπιδογρέλη έχει και αντιφλεγμονώδη δράση, όπως η μείωση της CRP στον ορό και η ελάττωση της προσκόλλησης των λευκών αιμοσφαιρίων μέσω αιμοπεταλίων, η έκφραση της P-σελεκτίνης και της μεμβράνης CD40L και ο σχηματισμός μικροσωματιδίων στα αιμοπετάλια. Η μέγιστη αναστολή του P_2Y_{12} από την κλοπιδογρέλη παρατηρείται 4-5 ημέρες μετά την καθημερινή χορήγηση 75mg κλοπιδογρέλης και αυτή η καθυστέρηση οφείλεται στην ανάγκη για μεταβολική ενεργοποίηση. Μεγαλύτερη δόση κλοπιδογρέλης των 150mg έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη αναστολή αιμοπεταλίων ^[22].

Η φόρτιση με κλοπιδογρέλη ευοδώνει ισχυρότερη και ταχύτερη αναστολή αιμοπεταλίων, επομένως είχε προταθεί αρχικά ως δόση φόρτισης τα 300mg. Ωστόσο, η δόση φόρτισης των 600mg έχει ταχύτερη έναρξη δράσης και μεγαλύτερη αιμοπεταλιακή αναστολή. Επιπλέον, σχετίζεται με μειωμένη ποικιλομορφία στην απάντηση στη δράση της κλοπιδογρέλης συγκριτικά με τα 300mg και συσχετίζεται με καλύτερα κλινικά οφέλη.

Έχει παρατηρηθεί μεγάλη ποικιλομορφία μεταξύ ατόμων στην αναστολή αιμοπεταλίων από την κλοπιδογρέλη, και αυτό έχει αποδοθεί κυρίως σε διαφορές στο

βαθμό μεταβολισμού του προφαρμάκου της κλοπιδογρέλης.^[9] Αυτή η ποικιλομορφία είναι κλινικά σημαντική, καθώς πολλές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς υπό αγωγή που παρουσιάζουν μεγάλη αιμοπεταλιακή αντίδραση (αντίσταση στην κλοπιδογρέλη ή μειωμένη απάντηση στην κλοπιδογρέλη) και δεν προστατεύονται επαρκώς από μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Εκτιμάται ότι περίπου το 1/3 των ασθενών υπό κλοπιδογρέλη παρουσιάζουν ελαχιστοποιημένη *ex vivo* αιμοπεταλιακή απάντηση στην κλοπιδογρέλη. Κλινικοί, κυτταρικοί και γενετικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την αντίσταση στην κλοπιδογρέλη.

Ωστόσο, οι γενετικοί πολυμορφισμοί στα *CYP2C19* και *ABCB1*, τα οποία παίζουν ρόλο στο μεταβολισμό και την απέκκριση της κλοπιδογρέλης, μόνο μερικώς μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση με την μειωμένη απάντηση στην κλοπιδογρέλη. Η χαμηλή συμμόρφωση έχει αναφερθεί ως σημαντικό αίτιο αντίστασης στην κλοπιδογρέλη. Οι παχύσαρκοι ή διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση ελαττωμένης απάντησης στην κλοπιδογρέλη και αντίστοιχα αυξημένη ευαισθησία στην επαγόμενη από το ADP συγκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επιπρόσθετα, τα εξαρτώμενα και μη από το ενδοκυττάριο P₂Y₁₂ μπορεί επίσης να υφίστανται προς τα πάνω ρύθμιση στους ασθενείς με μειωμένη απάντηση στην κλοπιδογρέλη.

Η καθιερωμένη δόση των 75mg κλοπιδογρέλης για καθημερινή συντήρηση έχει αποδειχθεί κλινικά αποτελεσματική στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και σε αυτούς που θα υποβληθούν σε διαδερμική τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης (PCI).^[9]

Αρκετά φάρμακα που μεταβολίζονται από το μονοπάτι του CYP μπορούν να αναστείλουν ανταγωνιστικά την ενεργοποίηση μέσω CYP της κλοπιδογρέλης, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αντισταθμιστική της δράση. Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) προστατεύουν από γαστρεντερικές επιπλοκές. Ωστόσο, αρκετές φαρμακοδυναμικές μελέτες^[41] υποδεικνύουν ότι μπορεί οι PPIs να μειώσουν την απάντηση στην κλοπιδογρέλη όταν συγχρησιμοποιούνται. Η συγχρήγηση PPIs και κλοπιδογρέλης φαίνεται ασφαλής, αλλά η συνταγογράφησης τους προτείνεται μόνο σε ασθενείς με κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών.

ii) Πρασουγγρέλη

Η πρασουγγρέλη είναι μια νέα θειονοπυριδίνη, η οποία εμφανίζει ταχύτερη αντιαιμοπεταλιακή δράση *ex vivo* συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, εξαιτίας της ταχύτερης έναρξης του μεταβολισμού της. Όπως και η κλοπιδογρέλη, η πρασουγγρέλη είναι προφάρμακο το οποίο υφίσταται ταχεία από-εστεροποίηση σε μια ενδιάμεση θειολακτόνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται στο ήπαρ στον ενεργό της μεταβολίτη μέσω ενός CYP- εξαρτώμενου μονοπατιού που περιλαμβάνει τα CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 και CYP2C19 ^[15] ^[21]. Ο ενεργός μεταβολίτης της πρασουγγρέλης εισέρχεται στην κυκλοφορία 15 λεπτά μετά από δόση φόρτισης 60mg και φτάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα στα 30 λεπτά. Στην ουσία, σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε καθετηριασμό καρδιάς σε προγραμματισμένο PCI, η χορήγηση δόσης φόρτισης 60mg οδήγησε σε μεγαλύτερη αναστολή των αιμοπεταλίων συγκριτικά με δόση φόρτισης κλοπιδογρέλης των 600mg. Επιπλέον, η δόση συντήρησης πρασουγγρέλης των 10mg/ημέρα οδηγεί σε πιο ισχυρή και σταθερή αναστολή της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων συγκριτικά με την καθιερωμένη δόση συντήρησης της κλοπιδογρέλης των 75 ή 150mg/ημέρα. ^[22]

Η μελέτη TRITON-TIMI 38 ^[18] έδειξε ότι σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα που προγραμματίστηκαν για PCI, η πρασουγγρέλη (60mg δόση φόρτισης ακολουθούμενη από δόση συντήρησης 10mg/ημέρα) συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη (300mg δόση φόρτισης και 75mg/ημέρα δόση συντήρησης) ελάττωσε σημαντικά τα ποσοστά ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων της θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, αλλά με αυξημένο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, που περιλαμβάνει θανατηφόρα αιμορραγία. Η μελέτη SWAP ^[38] αξιολόγησε τη φαρμακοδυναμική απάντηση που είχε η αλλαγή της αγωγής σε ασθενείς υπό θεραπεία συντήρησης με κλοπιδογρέλη μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, σε πρασουγγρέλη. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αντικατάσταση της ημερήσιας δόσης κλοπιδογρέλης των 75mg από πρασουγγρέλη των 10mg δεν επηρέασε την ήδη υπάρχουσα αναστολή των αιμοπεταλίων το πρώτο 24ωρο, αλλά αύξησε σημαντικά την αναστολή της δράσης των αιμοπεταλίων μία εβδομάδα αργότερα. Επιπρόσθετα, όταν η πρασουγγρέλη χορηγούνταν ως δόση φόρτισης των 60mg, παρατηρήθηκε εντός διώρου ταχεία και σημαντική ελάττωση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επίσης, σημαντικό είναι ότι η αλλαγή από

κλοπιδογρέλη σε πρασουγρέλη ήταν καλά ανεκτή χωρίς μείζονα ζητήματα ασφαλείας. Η αναστολή της δράσης των αιμοπεταλίων από την πρασουγρέλη δεν χαρακτηρίζεται από διαπροσωπικές διακυμάνσεις όπως στην κλοπιδογρέλη.

Μία πρόσφατη μελέτη ^[39] σύγκρινε την αντιαιμοπεταλιακή δράση της πρασουγρέλης με την υψηλή δόση κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων στην κλοπιδογρέλη μετά την PCI, καθώς και τη σχέση τους με τη φορεία του *CYP2C19**2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους ασθενείς με αυξημένη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων υπό αγωγή μετά από PCI, η πρασουγρέλη είναι πιο αποτελεσματική συγκριτικά με την υψηλή δόση κλοπιδογρέλης όσον αφορά στη μείωση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων, ιδιαίτερα στους φορείς του *CYP2C19**2. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τη γνώση ότι το *CYP2C19* έχει ελάχιστο ρόλο στη μεταβολική ενεργοποίηση της πρασουγρέλης. Όντως, οι σημαντικότεροι παράγοντες στη μετατροπή της πρασουγρέλης στον ενεργό της μεταβολίτη είναι τα *CYP3A4* και *CYP2B6*.

Τέλος, προτάθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη ^[40] ότι παρά το γεγονός ότι η πρασουγρέλη ελαττώνει σημαντικά τα θρομβωτικά συμβάματα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα που υποβάλλονται σε PCI, καθώς έχει ισχυρότερη αντιαιμοπεταλιακή δράση συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εμφάνισαν υψηλή αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της αγωγής με πρασουγρέλη. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τον 1^ο μήνα μετά την PCI. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για την επιβεβαίωση της ύπαρξης της αντίστασης των αιμοπεταλίων στην πρασουγρέλη και την περιγραφή των πιθανών υποκείμενων μηχανισμών.

iii) Τικαγκρελόρη

Η τικαγκρελόρη είναι ένας μη θειενοπυριδινικός, άμεσος εκλεκτικός ανταγωνιστής του υποδοχέα ADP P₂Y₁₂. ^[22] Είναι μία κυκλοπεντυλ-τριαζολο-πυριμιδίνη, η οποία χορηγείται από του στόματος στη δραστική της μορφή και δεν απαιτεί μεταβολική ενεργοποίηση όπως στις θειενοπυριδίνες. Η τικαγκρελόρη δρα στον υποδοχέα P₂Y₁₂ μέσω ενός μηχανισμού που είναι μη συναγωνιστικός με το

ADP, υποδεικνύοντας την ύπαρξη σημείου πρόσδεσης στον υποδοχέα P_2Y_{12} ανεξάρτητα από το σημείο πρόσδεσης του ADP. ^[15] Επομένως, η τικαγκρελόρη μπορεί να δράσει μέσω ενός αλλοστερικού μηχανισμού που εμποδίζει τη διάδοση του σήματος μέσω της G-πρωτεΐνης μετά τη σύνδεση του ADP στον P_2Y_{12} . Η τικαγκρελόρη χορηγείται από του στόματος δις ημερησίως, έχει ταχύτερη δράση και αποτελεί ισχυρότερο αναστολέα αιμοπεταλίων συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη. Απορροφάται ταχέως στο λεπτό έντερο και ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 6-8 ώρες μετά τη δόση φόρτισης ή τη δόση συντήρησης.. Η τικαγκρελόρη αποβάλλεται από τα κόπρανα, ενώ λιγότερο από το 1% απομονώνεται στα ούρα, υποδεικνύοντας ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αναλόγως της νεφρικής λειτουργίας. Η τικαγκρελόρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω των ισοενζύμων του CYP3A4/5.

Κάποιοι μεταβολίτες της τικαγκρελόρης μπορεί να έχουν αντιαιμοπεταλιακή δράση. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα της τικαγκρελόρης μπορεί να παραταθεί με τη συγχορήγηση αναστολέων του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη (αντενδείκνυται η συγχορήγησης της) ή η διλτιαζέμη, όπως και υποστρώματα του CYP3A4 όπως η σιμβαστατίνη (δεν συνιστάται συγχορήγηση με 40mg σιμβαστατίνης).

Η θεραπεία με τικαγκρελόρη μπορεί να υπερκεράσει την μη-απάντηση στην κλοπιδογρέλη και η αντιαιμοπεταλιακή της δράση δεν διαφέρει στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην κλοπιδογρέλη και σε αυτούς που δεν ανταποκρίνονται στην κλοπιδογρέλη. Εκτός από τις ιδιότητες της ταχύτερης έναρξης και της ισχυρότερης αντιαιμοπεταλιακής της δράσης συγκριτικά με την κλοπιδογρέλη, μετά τη διακοπή της χορήγησης ο τερματισμός της αντιαιμοπεταλιακής δράσης είναι γρηγορότερος από ότι μετά τη διακοπή της κλοπιδογρέλης. Επομένως, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν αναστολείς CYP3A4, η αντιαιμοπεταλιακή δράση της τικαγκρελόρης ελαττώνεται ταχέως μετά τις 72 ώρες που ακολουθούν τη διακοπή και η σχεδόν φυσιολογική αιμοπεταλιακή αντίδραση επιτυγχάνεται σε 5 ημέρες.

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τικαγκρελόρης αξιολογήθηκαν στη μελέτη PLATO ^{[9][18]}, μια πολυκεντρική, διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που συγκρίνει την τικαγκρελόρη (180mg δόση φόρτισης και 90mg δις ημερησίως έπειτα) με την κλοπιδογρέλη (300-600mg δόση φόρτισης και 75mg ημερησίως ως δόση συντήρησης) για την πρόληψη καρδιαγγειακών

συμβαμάτων σε 18.624 ασθενείς που υπέστησαν STEMI ή NSTEMI . Η μελέτη PLATO ανέδειξε βελτιωμένη καρδιαγγειακή έκβαση, που περιλαμβάνει μειωμένα επεισόδια εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υπό τικαγκρελόρη συγκριτικά με ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη. Σε μία γενετική υπομελέτη της PLATO, τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία με τικαγκρελόρη ή κλοπιδογρέλη 10.285 ασθενείς με γνωστό γονότυπο. Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της θεραπείας με τικαγκρελόρη και απώλειας λειτουργίας του αλληλίου CYP2C19*17 ή του γονοτύπου ABCB1 C3435T σχετικά με το κυρίως συμπέρασμα αποτελεσματικότητας (το σύνολο των καρδιαγγειακών θανάτων, εμφράγματος μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου) κατά τη διάρκεια των 12 μηνών θεραπείας, ούτε παρατηρήθηκε μείζον αιμορραγικό σύμβαμα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5^[13]: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

	Μηχανισμός δράσης	Χρόνος μέγιστης δράσης	Χρόνος ημίσειας ζωής	Σημειώσεις
Ασπιρίνη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των COX-1 & COX-2	30-40 λεπτά	15-30 λεπτά	Το αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα εμφανίζεται σε 1 ώρα και μένει για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη διακοπή της χορήγησης

Κλοπιδογρέλη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των $P_2Y_{12}ADP$ υποδοχέων	1 ώρα για το κυκλοφορούν φάρμακο, 3-7 ημέρες για το μέγιστο αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα	8 ώρες για το κυκλοφορούν φάρμακο	Η δόση φόρτισης οδηγεί σε ταχύτερη αναστολή της αντιαιμοπεταλιακής λειτουργίας: Η αντιαιμοπεταλιακή δράση διαρκεί για 10 ημέρες
Τικλοπιδίνη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των $P_2Y_{12}ADP$ υποδοχέων	1-3 ώρες	24-36 ώρες (μετά από μία δόση)	Η αντιαιμοπεταλιακή δράση διαρκεί για 5-7 ημέρες (συνολική διάρκεια ζωής αιμοπεταλίων)
Πρασουγρέλη	Μη αναστρέψιμη αναστολή των $P_2Y_{12}ADP$ υποδοχέων	30 λεπτά	7 ώρες	Η αντιαιμοπεταλιακή δράση διαρκεί για 5-7 ημέρες (συνολική διάρκεια ζωής αιμοπεταλίων)
Τικαγκρελόρη	Αναστρέψιμη αναστολή των $P_2Y_{12}ADP$ υποδοχέων	1,5 ώρες	7 ώρες	Η υπολειπομένη αντιαιμοπεταλιακή δράση μειώνεται στο 30% περίπου 2,5 ημέρες μετά

1.4 Αντιπηκτικά Φάρμακα ^{[35][27]}

1.4.1 Από του στόματος αντιπηκτικά-Ανταγωνιστές Βιταμίνης Κ(VKAs) ^[23]

Οι ανταγωνιστές της Βιταμίνης Κ δρουν αναστέλλοντας την εποξυαναγωγή της βιταμίνης Κ, που απαιτείται για τη μετατροπή της βιταμίνης Κ στην ενεργό της μορφή βιταμίνη ΚΗ₂.^{[7] [18]} Οι πρωτεΐνες που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ, όπως οι παράγοντες πήξης II, VII, IX και X, απαιτούν c-καρβοξυλίωση της βιταμίνης ΚΗ₂ ώστε να καταστούν βιολογικά ενεργές.

Η σχέση μεταξύ της δόσης της βαρφαρίνης και της κλινικής απάντησης ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (διατροφή, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, σοβαρή νόσος κτλ) οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση της βαρφαρίνης, τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της.^{[30][34]}

Απαιτείται ευρύ φάσμα δόσεων για να διατηρηθεί θεραπευτικό INR, και σε ηλικιωμένους και ασθενείς με υποκείμενες συνοσηρότητες απαιτούνται χαμηλές δόσεις. Μεγάλες δόσεις καταστέλλουν τις πρωτεΐνες C και S, προκαλώντας μια υπερπηκτική απάντηση και συσχετίζονται με υπερ-αντιπηκτικό αποτέλεσμα και υψηλότερα ποσοστά αιμορραγιών.

Ενδείξεις

Η Βαρφαρίνη είναι αποτελεσματική στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦΘ), την πρόληψη συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με προσθετική καρδιακή βαλβίδα ή κοιλιακή μαρμαρυγή (ΚΜ) , την πρωτοπαθή πρόληψη Οξέος Εμφράγματος Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) σε άνδρες υψηλού κινδύνου και την προφύλαξη από εγκεφαλικό, υποτροπές εμφράκτου και θάνατο σε ασθενείς με ΟΕΜ.

Επιπλοκές και αναστροφή της δράσης

Η αιμορραγία αποτελεί σημαντική ανησυχία στη θεραπεία με βαρφαρίνη καθώς περιβαλλοντικοί παράγοντες και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις συνυπάρχουν σε ένα στενό θεραπευτικό δείκτη. Η θεραπεία με VKA αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής

αιμορραγίας κατά 0,3-0,5% ανά έτος και τον κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας κατά 0,2% συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία υπό θεραπεία με VKA είναι η ένταση του αντιπηκτικού αποτελέσματος, ο χρόνος χορήγησης θεραπευτικής δόσης και χαρακτηριστικά των ασθενών. Στόχος θεραπευτικός με υψηλό INR(>3) σχετίζεται άμεσα με αυξημένη συχνότητα αιμορραγίας, επομένως οι ασθενείς υψηλού αιμορραγικού κινδύνου θα επωφεληθούν από μικρότερες τιμές INR.

Η αντιστροφή του αντιπηκτικού αποτελέσματος της βαρφαρίνης απαιτεί διακοπή της θεραπείας. ^[14] Η διάρκεια του αντιπηκτικού αποτελέσματος μπορεί να διαρκεί έως και αρκετές μέρες μετά τη διακοπή του αντιπηκτικού παράγοντα. Σε ασθενείς με κλινικά σημαντική αιμορραγία είναι σημαντικό να χορηγηθεί βιταμίνη K για την αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης των VKA. Η βιταμίνη K μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος ή παρεντερικά. Η ενδοφλέβια χορήγηση εξασφαλίζει ταχύτερη απάντηση. Όταν είναι απαραίτητη η άμεση αναστροφή του INR πρέπει να χορηγηθούν παράγοντες πήξης μέσω του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) ή ενεργοποιημένου συμπληρώματος προθρομβίνης (PCC).

Τα PCCs περιέχουν περισσότερους παράγοντες πήξης σε μικρότερο όγκο και έχουν αποδειχθεί πιο αποτελεσματικοί στην αναστροφή δράσης της βαρφαρίνης. Ο ανασυνδυσασμένος παράγοντας VIIa μπορεί να ωφελήσει ασθενείς με ανθεκτική αιμορραγία και υψηλό INR. Οι ασθενείς υπό VKA που πρέπει να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία για 5 ημέρες πριν την επέμβαση. Αναλόγως με το ιστορικό του ασθενή και τον κίνδυνο ΕΤΒΘ ή αρτηριακής θρομβοεμβολής, μπορεί να απαιτείται γεφύρωση με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (HXMΒ) ή κλασική (μη κλασματοποιημένη) ηπαρίνη (UFH). Το VKA μπορεί να επαναχορηγηθεί 12-24 ώρες μετά το χειρουργείο, αναλόγως τον αιμορραγικό κίνδυνο και την αιμόσταση.

1.4.2 Νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά

Η Νταμπιγκατράνη (Pradaxa), η Ριβαροξαμπάνη (Xarelto) και η Απιξαμπάνη (Eliquis) είναι νέα από του στόματος αντιπηκτικά τα οποία προσφέρουν σημαντικά οφέλη συγκριτικά με άλλους αντιπηκτικούς παράγοντες. Έχουν ταχεία έναρξη δράσης και περισσότερο προβλέψιμη αντιπηκτική απάντηση, γεγονός το οποίο

μειώνει την ανάγκη για παρακολούθηση.^[7] Έχουν ολοκληρωθεί κλινικές μελέτες και για τους 3 αυτούς παράγοντες για την πρόληψη και θεραπεία των 3 κύριων αιτιών καρδιαγγειακού θανάτου: το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο και την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Οι νέοι παράγοντες έχουν δείξει ελαττωμένα ή παρόμοια ποσοστά θρομβώσεων, μείζονων αιμορραγιών και ανεπιθύμητων συμβαμάτων συγκριτικά είτε με τις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους είτε με τη βαρφαρίνη.^[1]

i) Η ετεξιλική νταμπιγκατράνη (Pradaxa)

Μηχανισμός δράσης

Η ετεξιλική νταμπιγκατράνη αποτελεί μικρομοριακό προφάρμακο το οποίο δεν είναι φαρμακολογικά δραστικό.^[1] Μετά την από του στόματος χορήγηση, μη ειδικές εστεράσες του πλάσματος και του ήπατος υδρολύουν το σύμπλοκο στο ενεργό αντιπηκτικό, την νταμπιγκατράνη.^[30] Η νταμπιγκατράνη είναι ένας δραστικός, ανταγωνιστικός, αναστρέψιμος άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και είναι το κύριο δραστικό συστατικό στο πλάσμα. Επιπλέον, η νταμπιγκατράνη έμμεσα ασκεί αντιαιμοπεταλιακή δράση ελαττώνοντας την επίπτωση της θρομβίνης στην ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Η θρομβίνη, που αποτελεί μια πρωτεάση σερίνης, συμβάλλει στη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Η νταμπιγκατράνη αναστέλλει την ελεύθερη θρομβίνη, τη θρομβίνη η οποία είναι δεσμευμένη στο ινώδες και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη, εμποδίζοντας το σχηματισμό θρόμβου.

Απεκκρίνεται μέσω νεφρικής διήθησης και έως και το 80% της δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα. Ο μέσος χρόνος ημιζωής απέκκρισης παρατείνεται σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης >30 ml/min, η συνιστώμενη δόση της νταμπιγκατράνης είναι τα 150mg δις ημερησίως από του στόματος. Η δοσολογία μειώνεται στα 75mg δις ημερησίως από του στόματος για ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-30 mL/min). Δεν συστήνεται η χορήγηση Νταμπιγκατράνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15 mL/min ή σε αιμοκαθαιρόμενους.^[37]

Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (Praxbind) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της νταμπιγκατράνης.^[37]

Ενδείξεις χορήγησης Pradaxa και Δοσολογία:^[37]

- Θεραπεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής

Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $>30\text{mL/min}$ είναι στα 150mg από του στόματος δις ημερησίως, ενώ έχει προηγηθεί παρεντερική αντιπηκτική αγωγή για 5-10 ημέρες. Δεν υπάρχουν οδηγίες για δοσολογία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $<30\text{mL/min}$ ή σε αιμοκαθαιρόμενους.

- Ελάττωση κινδύνου υποτροπής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής

Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $>30\text{mL/min}$ είναι στα 150mg από του στόματος δις ημερησίως, ενώ έχει προηγηθεί προηγουμένως θεραπεία για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ή πνευμονική εμβολή. Δεν υπάρχουν οδηγίες για δοσολογία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $<30\text{mL/min}$ ή σε αιμοκαθαιρόμενους.

- Προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου

Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $>30\text{mL/min}$ είναι στα 110mg από του στόματος 1-4 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση και εφόσον έχει προηγηθεί αιμόσταση, η δοσολογία τροποποιείται στα 220mg από του στόματος ημερησίως για 28-35 ημέρες. Εάν το Pradaxa δεν χορηγηθεί την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με λήψη 220mg ημερησίως εφόσον έχει προηγηθεί αιμόσταση. Δεν υπάρχουν οδηγίες για δοσολογία σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $<30\text{mL/min}$ ή σε αιμοκαθαιρόμενους.

ii) Ριβαροξαμπάνη

Μηχανισμός δράσης^[35]

Η ριβαροξαμπάνη είναι ένας από του στόματος, εκλεκτικός, άμεσος, συναγωνιστικός αναστολέας του παράγοντα Χα^[1,35]. Η αναστολή του Χα οδηγεί στη διακοπή τόσο του ενδογενούς όσο και του εξωγενούς μονοπατιού της πήξης, με αποτέλεσμα την αναστολή παραγωγής θρομβίνης και του θρόμβου. Η αναστολή από τη ριβαροξαμπάνη τόσο του ελεύθερου Χα όσο και του παράγοντα Χα που είναι προσδεδεμένος στην ινική, διαφοροποιεί τη δράση της από τις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους ή το Fondaparinux. Η ριβαροξαμπάνη έχει ελάχιστη επίδραση στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αναστολή της δραστηρότητας του παράγοντα Χα στον άνθρωπο. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. ^[35] Η ένδειξη για PT πρέπει να παραχθεί σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες μετρήσεις της αντι-Χα δραστηρότητας. Υπάρχει διαθέσιμος ειδικός παράγοντας αναστροφής (andexanet alfa) που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης. ^[35]

Ενδείξεις χορήγησης και Δοσολογία:

- Για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) συνιστάται λήψη Xarelto 20 mg μία φορά την ημέρα (15mg σε περίπτωση ελαττωμένης νεφρικής λειτουργίας).

- Για τη θεραπεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής και για την πρόληψη της επανεμφάνισης θρόμβων συνιστάται η λήψη 15 mg δύο φορές την ημέρα για τις πρώτες 3 εβδομάδες.
- Για τη θεραπεία μετά τις 3 εβδομάδες, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Xarelto 20 mg μία φορά την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

• Νεφρική δυσλειτουργία

Αντενδείκνυται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <15ml/min.

Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30-49ml/min) ή σοβαρή (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 15-29ml/min) νεφρική δυσλειτουργία, ενδείκνυνται τα παρακάτω:

- Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας η συνιστώμενη δόση είναι 15mg ημερησίως.
- Για τη θεραπεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής, συνιστάται η λήψη 15mg δις ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20mg ημερησίως, μπορεί να ελαττωθεί στα 15 mg ημερησίως εάν ο υπολογιζόμενος αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενή είναι μεγαλύτερος από τον κίνδυνο υποτροπής εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής. Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10mg ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80ml/min).

• Ηπατική δυσλειτουργία

Η λήψη Xarelto αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχές πήξης και κλινικά σχετιζόμενο αιμορραγικό κίνδυνο συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με κατάταξη Child Pugh B και C.

iii) Απιξαμπάνη

Μηχανισμός δράσης

Η απιξαμπάνη αποτελεί έναν από του στόματος χορηγούμενο, αναστρέψιμο, άμεσα δρώντα και με μεγάλη εκλεκτικότητα αναστολέα του παράγοντα Χα.^[1] Δεν απαιτείται η ύπαρξη της αντιθρομβίνης III για την αντιθρομβωτική δράση της απιξαμπάνης. Δρα αναστέλλοντας τον ελεύθερο και τον δεσμευμένο στο θρόμβο παράγοντα Χα, καθώς και τη δράση της προθρομβινάσης. Η απιξαμπάνη δεν επιδρά άμεσα στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά αναστέλλει με έμμεσο τρόπο την προκαλούμενη από την θρομβίνη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η απιξαμπάνη προλαμβάνει τη δημιουργία θρομβίνης και την ανάπτυξη θρόμβου μέσω αναστολής του παράγοντα Χα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η απιξαμπάνη παρατείνει τους χρόνους πήξης του αίματος όπως ο χρόνος προθρομβίνης (PT), το INR και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), καθώς αναστέλλει τον παράγοντα Χα. Οι αλλαγές αυτές δεν συνιστώνται για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών επιδράσεων της απιξαμπάνης.

Η δράση της απιξαμπάνης κατά του παράγοντα Χα σχετίζεται γραμμικά με τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα, η οποία φτάνει στις μέγιστες τιμές τη στιγμή των μέγιστων συγκεντρώσεων της απιξαμπάνης στο πλάσμα.

Ενδείξεις χορήγησης και δοσολογία

- Για την πρόληψη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής μετά από επεμβάσεις αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος συνιστάται λήψη 2,5 mg από του στόματος δις ημερησίως.^[36] Πρέπει να παρέλθουν 12 έως 24 ώρες από το πέρας της επέμβασης για να χορηγηθεί η πρώτη δόση.
- Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου συνιστάται η θεραπεία να διαρκεί 32 έως 38 ημέρες, ενώ για τους ασθενείς που υποβάλλονται

σε εγχείρηση αποκατάστασης γόνατος η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 10 έως 14 ημέρες.

- Για την πρόληψη θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή και τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου θρόμβωσης συνιστάται λήψη 5 mg δις ημερησίως.
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής: Η συνιστώμενη δόση του arixaban για τη θεραπεία της οξείας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής είναι 10 mg χορηγούμενα από του στόματος δις ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες, ακολουθούμενα από 5 mg χορηγούμενα από στόματος δις ημερησίως.
- Η συνιστώμενη δόση του arixaban για την πρόληψη υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής είναι 2,5 mg χορηγούμενα από του στόματος δις ημερησίως. Η παραπάνω δοσολογία πρέπει να ξεκινά μετά το πέρας 6 μηνών θεραπείας με arixaban 5 mg δις ημερησίως ή με άλλο αντιπηκτικό, όπως υποδεικνύεται στον παρακάτω πίνακα:

ΠΙΝΑΚΑΣ 6 ^[36]: ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΗ ΑΡΙΧΑΒΑΝ

	Πρόγραμμα δοσολογίας	Μέγιστη ημερήσια δόση
Θεραπεία ΕΒΦΘ ή ΠΕ*	10 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες	20 mg
	ακολουθούμενα από 5 mg δύο φορές ημερησίως	10 mg
Πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και/ή ΠΕ μετά από ολοκλήρωση 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ	2,5 mg δύο φορές ημερησίως	5 mg

*ΕΒΦΘ: Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ΠΕ: Πνευμονική εμβολή

Ελάττωση δοσολογίας

Η συνιστώμενη δόση ελαττώνεται στα 2,5 mg δις φορές ημερησίως εάν συνυπάρχει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: νεφρική δυσλειτουργία, ηλικία άνω των 80, σωματικό βάρος μικρότερο των 60Kg.

- Για τη θεραπεία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής η συνιστώμενη δόση είναι δύο δισκία Eliquis 5 mg δις ημερησίως για τις πρώτες 7 ημέρες. Στη συνέχεια, η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis 5 mg δύο φορές ημερησίως.
- Για την πρόληψη υποτροπής θρομβωτικών επεισοδίων μετά το πέρας τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Eliquis των 2,5 mg δις ημερησίως.

Νεφρική δυσλειτουργία ^[36]

Σε ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία, συστήνονται τα παρακάτω:

- Για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
- Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή και με κρεατινίνη ορού $\geq 1,5$ mg/dL που σχετίζεται με ηλικία ≥ 80 ετών ή σωματικό βάρος μικρότερο των 60 κιλών, απαιτείται ελάττωση της δόσης.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 mL/min), συστήνονται τα παρακάτω:

- Για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε εκλεκτική εγχείρηση αποκατάστασης ισχίου ή γόνατος, τη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, τη θεραπεία της πνευμονικής εμβολής και την πρόληψη υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής, το arixaban πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
- Για την πρόληψη αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδικής αιτιολογίας κολπική μαρμαρυγή, συνιστάται η λήψη χαμηλότερης δόσης Απιξαμπάνης των 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Η απιξαμπάνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 mL/min ή σε αιμοκαθαιρόμενους.

Ηπατική δυσλειτουργία ^[36]

Η χορήγηση Απιξαμπάνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική νόσο που σχετίζεται με διαταραχές πήξης και κλινικά σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας. Αντενδείκνυται η χορήγηση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή η χορήγηση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία A ή B). Πριν από την έναρξη της Απιξαμπάνης, πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση ηπατικής λειτουργίας.

1.4.3 Ενέσιμα Αντιπηκτικά

Fondaparinux (Φονταπαρινόξη)

Μετά την υποδόρια χορήγηση, το Fondaparinux (Arixtra) απορροφάται ταχέως, με χρόνο ημιζωής 17–21 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. ^[2] Το Fondaparinux αποβάλλεται αμετάβλητο κυρίως από τα ούρα, ενώ η κάθαρση είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Όπως και οι ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους, έχει προβλέψιμη φαρμακοκινητική και δεν συστήνεται η μέτρηση των επιπέδων Χα κατά τη διάρκεια θεραπείας με fondaparinux.

Το Fondaparinux έχει αποδειχθεί τουλάχιστον το ίδιο ασφαλές και αποτελεσματικό στη θεραπεία της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΤΒΘ) και της πνευμονικής εμβολής συγκριτικά με τις ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους και την κλασική ηπαρίνη αντίστοιχα. Το Fondaparinux έχει μελετηθεί εκτενώς για θρομβοπροφύλαξη σε βαρέως πάσχοντες και χειρουργικούς ασθενείς. Η χορήγηση του Fondaparinux 6 ώρες ή νωρίτερα πριν το χειρουργείο έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα μείζονων αιμορραγιών. Συστήνεται η αναστολή της θεραπείας για τουλάχιστον 6 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας.

Το Fondaparinux αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης <30mL/min). Δεν πρέπει να χορηγείται για προφύλαξη από εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερα από 50 κιλά. Η αναστροφή της δράσης του Fondaparinux επιπλέκεται περαιτέρω από την παρατεταμένη διάρκεια ημιζωής του. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για αιμορραγία που συσχετίζεται με το Fondaparinux. Ωστόσο, η χορήγηση ανασυνδυασμένου παράγοντα VII (rFVIIa) μπορεί να επαναφέρει του χρόνους πήξης στα φυσιολογικά επίπεδα, όπως και την παραγωγή της θρομβίνης.

1.5 Περιεγχειρητική διαχείριση του ασθενή- Κατευθυντήριες οδηγίες

Η ορθή περιεγχειρητική διαχείριση του ασθενούς αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την έκβαση της χειρουργικής επέμβασης και την ποιότητα ζωής του ασθενή, καθώς μπορούν να αποφευχθούν αιμορραγικά και θρομβωτικά συμβάματα. Για να επιτευχθεί η καλή μετεγχειρητική έκβαση είναι σημαντικό να καταγραφεί κατά πόσο τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες της περιεγχειρητικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής.

1.5.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιαμοπεταλιακά

I. ΜΟΝΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

i) Οδηγίες από την Ελληνική Εταιρία Αναισθησιολογίας (Φεβρουάριος 2016) ^[42]

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με ασπιρίνη ή με αναστολείς του P₂Y₁₂, το φάρμακο διακόπτεται εάν ο επεμβατικός αιμορραγικός κίνδυνος υπερβαίνει το θρομβωτικό. Η λήψη ασπιρίνης και πρασουγρέλης πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 7 ημέρες, ενώ η λήψη κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης για τουλάχιστον 5 ημέρες.

ii) Οδηγίες από ESC/ESA 2014 ^[16]

Εξατομικευμένη η απόφαση για τη διακοπή ή μη της χαμηλής δόσης ασπιρίνης σύμφωνα με τον περιεγχειρητικό αιμορραγικό κίνδυνο και τον κίνδυνο θρομβωτικών επιπλοκών.

iii) Οδηγίες από SFAR(French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine)^[11]

Αν ενδείκνυται διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας προεγχειρητικά, προτείνονται τα παρακάτω:

- Τελευταία λήψη ασπιρίνης 3 μέρες πριν το χειρουργείο
- Τελευταία λήψη κλοπιδογρέλης και τικαγρελόρης 5 ημέρες πριν την επέμβαση
- Τελευταία λήψη πρασουγρέλης 7 ημέρες πριν την επέμβαση

Για ενδοκράνια χειρουργική επέμβαση:

- Τελευταία λήψη ασπιρίνης 5 μέρες πριν το χειρουργείο

- Τελευταία λήψη κλοπιδογρέλης και τικαγκρελόρης 7 μέρες πριν
- Τελευταία λήψη πρασουγρέλης 9 ημέρες πριν
- Δεν προτείνεται γεφύρωση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είτε με ηπαρίνη είτε με ΜΣΑΦ
- Προτείνεται να διατηρηθεί η δόση της ασπιρίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροπρόθεσμα έως και 300mg ασπιρίνης

Συστάσεις για ασθενείς υπό μονή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή:

- Η ασπιρίνη πρέπει να διακοπεί προεγχειρητικά αν λαμβάνεται προφυλακτικά
- Η ασπιρίνη δεν πρέπει να διακοπεί προεγχειρητικά όταν λαμβάνεται για δευτερογενή πρόληψη (πρόληψη καρδιαγγειακού συμβάματος, ιστορικό ισχαιμικού ΑΕΕ, ΠΑΝ) ΕΚΤΟΣ αν πρόκειται για επέμβαση υψηλού αιμορραγικού κινδύνου.
- Για ασθενείς υπό αναστολέα P₂Y₁₂ που θα υποβληθούν σε επέμβαση μετρίου κινδύνου, πρέπει ο αναστολέας αυτός να αντικατασταθεί από ημερήσια δόση ασπιρίνης 75-100mg. Αυτή η αλλαγή πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 7 ημέρες πριν τη χειρουργική επέμβαση.
- Αν διακοπεί η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει το συντομότερο δυνατόν να επαναχορηγηθεί σε ασθενείς με ένδειξη για μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, αναλόγως τον αιμορραγικό μετεγχειρητικό κίνδυνο.

iv) 2014 ACC/AHA ^[43]

Μπορεί να διακοπεί η λήψη ασπιρίνης σε ασθενείς χωρίς στεφανιαία ενδοπρόθεση, οι οποίοι θα υποβληθούν σε μη επείγουσα μη καρδιοχειρουργική επέμβαση, όταν ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων ξεπερνάει τον αιμορραγικό κίνδυνο.

II. ΔΙΠΛΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

i) Οδηγίες από την Ελληνική Εταιρία Αναισθησιολογίας (Φεβρουάριος 2016) ^[7]

Σε ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να αναβάλλεται για 4-6 εβδομάδες μετά από την εισαγωγή ενός BMS (bare metal stent) και 3-12 μήνες μετά την τοποθέτηση DES (drug eluting stent). Μετά το πέρας των χρονικών αυτών διαστημάτων, η επέμβαση πραγματοποιείται ενώ ο ασθενής λαμβάνει ασπιρίνη.

Αν δεν είναι δυνατό να αναβληθεί η χειρουργική επέμβαση για τα ανωτέρω χρονικά διαστήματα, τότε θα πρέπει να πραγματοποιηθεί με τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Στην περίπτωση επέμβασης μεγάλου αιμορραγικού κινδύνου κατά τα ανωτέρω χρονικά διαστήματα, πρέπει να έχει προηγηθεί διακοπή λήψης της κλοπιδογρέλης 5 ημέρες πριν και να χορηγηθεί στη συνέχεια θεραπεία γεφύρωσης με αναστολείς της GPIIb/IIIa .

Δεν συστήνεται διακοπή της ασπιρίνης.

Η χορήγηση Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνης (LMWH) δεν μπορεί να αντικαταστήσει την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Μετά το πέρας της χειρουργικής επέμβασης η χορήγηση της κλοπιδογρέλης πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν. Η ορθή περιεγχειρητική διαχείριση των ασθενών αυτών απαιτεί την ύπαρξη λειτουργικού αιμοδυναμικού εργαστηρίου, καθώς και τη συνεργασία αναισθησιολόγου, χειρουργού και καρδιολόγου.

ii) Οδηγίες από ESC/ESA 2014 ^[16]

Η πρόγνωση μετά από θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης φαίνεται να είναι χειρότερη συγκριτικά με την εκ νέου απόφραξη στεφανιαίου αγγείου και η πρόωρη διακοπή της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με πρόσφατη τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης αποτελεί τον πιο δυνατό προγνωστικό δείκτη για θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης.

Η διαχείριση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με πρόσφατη τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης οι οποίοι θα υποβληθούν σε προγραμματισμένη μη καρδιοχειρουργική επέμβαση πρέπει να συζητηθεί τόσο από το χειρουργό όσο και από τον καρδιολόγο, ώστε να υπολογιστεί μια ισορροπία μεταξύ του κινδύνου μιας απειλητικής για τη ζωή χειρουργικής αιμορραγίας υπό τη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή(την οποία κατανοεί καλύτερα ο χειρουργός) και του κινδύνου απειλητικής για τη ζωή θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης υπό διακοπή της αγωγής (την οποία κατανοεί καλύτερα ο καρδιολόγος).

Η «καθιερωμένη» περίοδος διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την τοποθέτηση BMS συγκριτικά με την περίπτωση τοποθέτησης DES διαφέρει. Για την αποφυγή αιμορραγίας και μετάγγισης, οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν την αναβολή προγραμματισμένου μη καρδιοχειρουργικού χειρουργείου μέχρι την ολοκλήρωση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και τη διεξαγωγή της επέμβασης χωρίς τη διακοπή της ασπιρίνης.

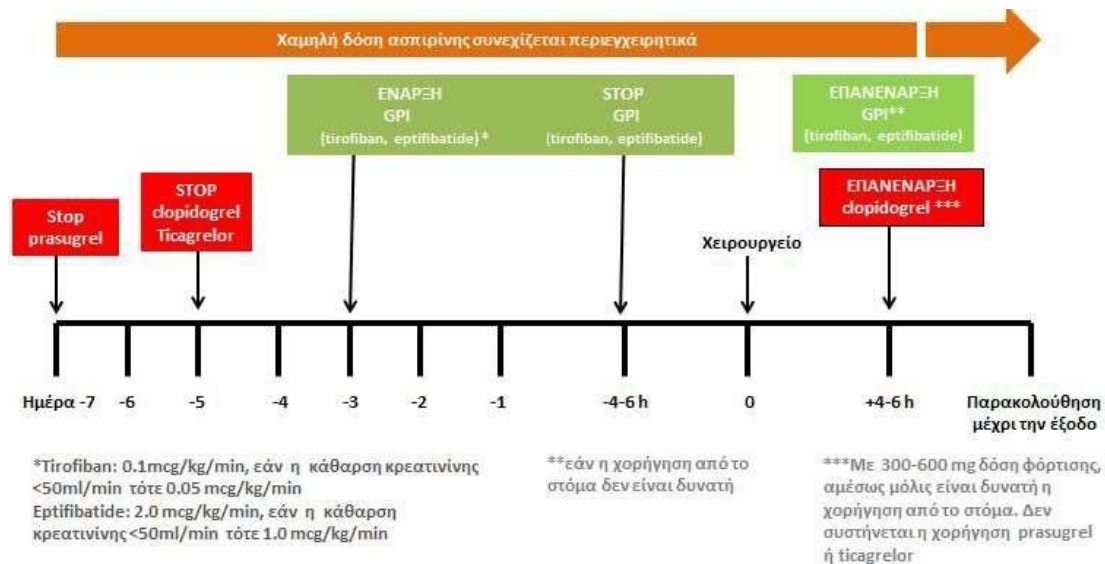
Η προγραμματισμένη επέμβαση πρέπει να αναβάλλεται τουλάχιστον για 4 εβδομάδες και ιδανικά για 3 μήνες μετά την τοποθέτηση BMS.

Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται χειρουργείο εντός ημερών, προτείνεται η διακοπή της κλοπιδογρέλης και της τικαγκρελόρης για 5 ημέρες και της πρασουγρέλης για 7 ημέρες, εκτός εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος θρόμβωσης.

Για τους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου μπορεί να εφαρμοστεί γεφύρωση με ενδοφλέβιους αναστρέψιμους αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης όπως η επτιφατίδη και η τιροφιμπάνη.

Η χρήση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους για γεφύρωση σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να συνεχιστεί ξανά όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την επέμβαση και κατά προτίμηση εντός 48 ωρών.



Εικόνα 1 Πρωτόκολλο θεραπείας γεφύρωσης αντιαιμοπεταλιακών με GPI [45]

iii) Οδηγίες από SFAR (French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine) [11]

Οι τακτικές μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να αναβάλλονται μέχρι να ολοκληρωθεί το διάστημα λήψης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εφόσον δεν απειλείται η ζωή του ασθενή

Αν η παραπάνω αναβολή δεν είναι δυνατή, τότε οι μη καρδιοχειρουργικές τακτικές επεμβάσεις πρέπει να αναβάλλονται μέχρι και το πέρας του ενός μήνα από την εμφύτευση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, άσχετα από τον τύπο της πρόθεσης ή το λόγο τοποθέτησής της (έμφραγμα μυοκαρδίου ή σταθερή στεφανιαία νόσος). Εάν δεν γίνεται να αναβληθεί η επέμβαση ούτε μέχρι το πέρας του ενός μήνα, πρέπει να πραγματοποιηθεί σε νοσοκομείο όπου θα είναι διαθέσιμο αιμοδυναμικό εργαστήριο σε 24ωρη βάση.

Οι μη καρδιοχειρουργικές προγραμματισμένες επεμβάσεις πρέπει να αναβάλλονται έως και για 6 μήνες σε ασθενείς με πρόσφατο OEM ή με ενδοστεφανιαία πρόθεση που σχετίζεται με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο.

Η λήψη ασπιρίνης πρέπει να συνεχιστεί διεγχειρητικά. Αν είναι απαραίτητο να διακοπεί, πρέπει η λήψη της να συνεχιστεί όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την επέμβαση, και κατά προτίμηση την ίδια ημέρα, σύμφωνα με τον μετεγχειρητικό αιμορραγικό κίνδυνο.

Αν χρειάζεται η διακοπή των αναστολέων P₂Y₁₂, πρέπει να επαναχορηγηθούν νωρίς, και εάν είναι δυνατόν μέσα σε 24-72 ώρες μετά το χειρουργείο, καθώς υπάρχει αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνο. Η επανέναρξη γίνεται με τον ίδιο αναστολέα P₂Y₁₂. Δεν υπάρχουν συστάσεις για τη χρήση ή όχι δόσης φόρτισης.

Εάν απαιτείται η διακοπή και των 2 αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μέσα σε ένα μήνα από την τοποθέτηση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, μπορεί εξατομικευμένα να εφαρμοστεί γεφύρωση με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα όπως η τιροφιμπάνη ή η καγκρελόρη.

Τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χορηγηθούν περιεγχειρητικά σε ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Μπορεί να χορηγηθεί περιεγχειρητικά κοξίμπη.

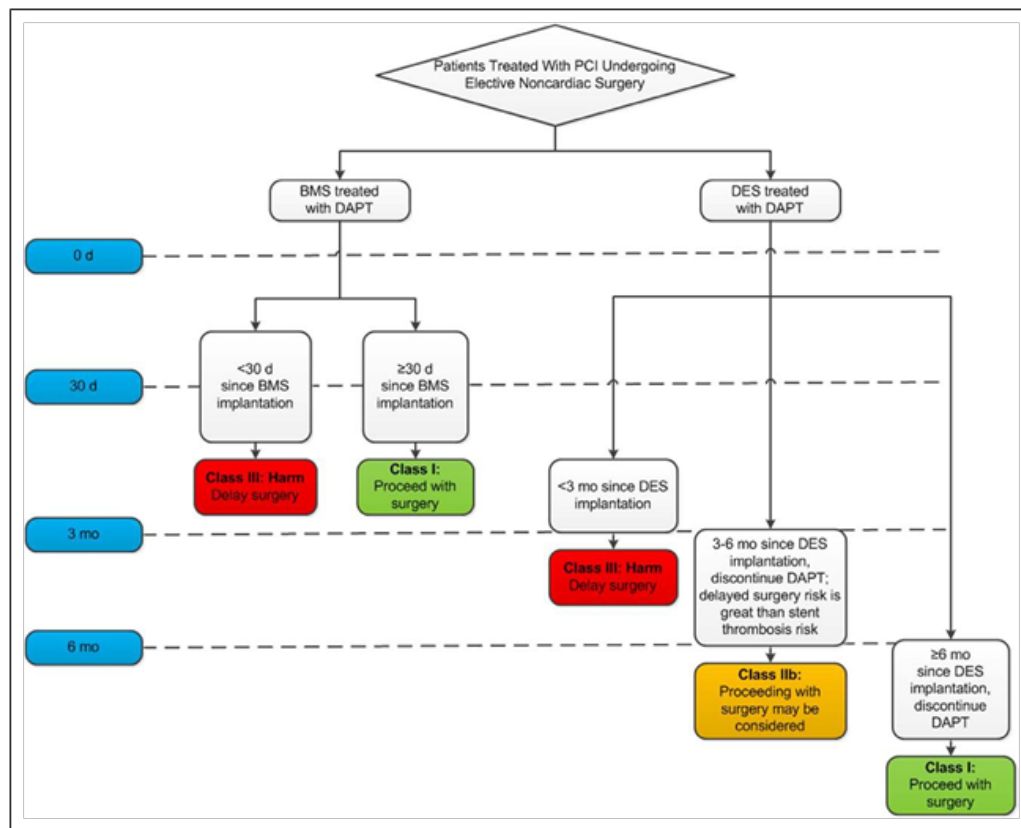
iv) ACC/AHA GUIDELINES 2014 ^[43]

Ο προγραμματισμός μη καρδιοχειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με ενδοστεφανιαία πρόθεση περιλαμβάνει τους παρακάτω παράγοντες:

- Τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης (ιδιαίτερα αν πρέπει να διακοπεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή).
- Τις συνέπειες αναβολής της χειρουργικής επέμβασης.
- Τον αυξημένο διεγχειρητικό και περιεγχειρητικό αιμορραγικό κίνδυνο καθώς και τις συνέπειες μιας τέτοιας αιμορραγίας εάν συνεχιστεί η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, ενώ η διακοπή της τις πρώτες εβδομάδες μετά την εμφύτευση αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσής της, καθώς το μέγεθος του κινδύνου και η επίπτωση στη θνησιμότητα είναι αντιστρόφως ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης του συμβάντος αμέσως μετά την επέμβαση.

Η χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με φλεγμονώδη και θρομβωτικά φαινόμενα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης τόσο στο επίπεδο του αγγείου όπου τοποθετήθηκε η ενδοστεφανιαία πρόθεση όσο και στα υπόλοιπα στεφανιαία αγγεία. Η χρήση DES νεότερης γενιάς σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και απαιτεί μικρότερο χρόνο διακοπής της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η απόφαση για την ημερομηνία διεξαγωγής της επέμβασης και η διακοπή ή μη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης είναι προτιμότερο να εξατομικεύεται. Θα ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος από την αναβολή της επέμβασης, ο κίνδυνος ισχαιμίας και θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και οι συνέπειες από πιθανή αιμορραγία. Καθώς αυτά τα κριτήρια είναι περίπλοκα, οι αποφάσεις πρέπει να ληφθούν από ομάδα με χειρουργό, αναισθησιολόγο και καρδιολόγο σε συνεννόηση με τον ασθενή.



Εικόνα 2 Αλγόριθμος για τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς P_2Y_{12} σε ασθενείς με PCI ^[47]

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: ^[42] ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Αντιπηκτικός παράγοντας	Κύριος μηχανισμός δράσης	Χρόνος έως τη μέγιστη δράση
Βαρφαρίνη (ρακεμική)	Αναστολή της βιταμίνης Κ-εξαρτώμενη από τη γ-καρβοξυλίωση	90 λεπτά για το κυκλοφορούν φάρμακο: 5-7 ημέρες για θεραπευτικό INR
Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (Κλασική ηπαρίνη,UFH)	ΑΤ*-μεσολαβούμενη αναστολή της πρωτεΐνωσης της σερίνης	άμεση (ενδοφλέβια): εντός 6 ωρών (υποδόρια)
Μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη (LMWH)	ΑΤ-μεσολαβούμενη αναστολή της πρωτεΐνωσης της σερίνης	3-5 ώρες
Fontaparinaux	ΑΤ-μεσολαβούμενη αναστολή του παράγοντα Χα	περίπου 2 ώρες
Νταμπιγκατράνη, Dabigatran (Pradaxa)	Άμεση αναστολή της θρομβίνης	1,25-3 ώρες
Ριβαροξαμπάνη, Rivaroxaban (Xarelto)	Άμεση αναστολή του παράγοντα Χα	2-4 ώρες
Απιξαμπάνη, Apixaban (Eliquis)	Άμεση αναστολή του παράγοντα Χα	1-3 ώρες

*ΑΤ:αντιθρομβίνη

1.5.2 Κατευθυντήριες οδηγίες για αντιπηκτικά

Περιεχειρητική διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτικούς παράγοντες

I. VKAS

i) Οδηγίες από την Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (Φεβρουάριος 2016) ^[42]

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs), δεν απαιτείται διακοπή του φαρμάκου για την πραγματοποίηση μικρών χειρουργικών επεμβάσεων. Σε επεμβάσεις με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο διακόπτεται το φάρμακο 3-5 ημέρες πριν, ενώ όταν συνυπάρχει υψηλός θρομβοεμβολικός κίνδυνος χορηγείται ενδιάμεσα θεραπεία γεφύρωσης με θεραπευτική Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη (LMWH).^{[6][8][16][19]} Μετεγχειρητικά, σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, η θεραπευτική ηπαρίνη ξεκινά 48 ώρες μετά το πέρας της επέμβασης. Ταυτόχρονα, ξεκινούν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Ενδιάμεσα, προτείνεται η χρήση προφυλακτικής δοσολογίας LMWH ή τίποτα εάν υπάρχει αιμορραγική διάθεση.^{[6][8][16][19]} Η λήψη καθημερινά πηκτικού ελέγχου (INR) είναι αυτή που θα καθορίσει τη διακοπή της ηπαρίνης μετεγχειρητικά (όταν το INR βρίσκεται σε θεραπευτικά επίπεδα).

ii) Οδηγίες από ESC/ESA 2014^[16]

Οι ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με ανταγωνιστές της Βιταμίνης K (VKAs) έχουν αυξημένο κίνδυνο περι-και μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Εάν το INR $\leq 1,5$ τότε μπορεί η επέμβαση να διεξαχθεί με ασφάλεια. Ωστόσο, σε ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου η διακοπή των VKAs είναι επικίνδυνη και θα χρειαστεί θεραπεία γεφύρωσης με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ή θεραπευτική δόση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH).^{[6][16]}

ΓΕΦΥΡΩΣΗ: Σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου προτείνεται η χορήγηση θεραπευτικής δόσης LMWH δύο φορές την ημέρα, ενώ σε ασθενείς χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου προφυλακτική δόση μία φορά την ημέρα. Η τελευταία δόση LMWH πρέπει να χορηγηθεί το αργότερο 12 ώρες πριν την επέμβαση.^[6]

Επιπρόσθετα πρέπει να δοθεί σημασία στο είδος της επέμβασης, καθώς ο αιμορραγικός κίνδυνος ποικίλει σημαντικά και επηρεάζει τη διασφάλιση της αιμόστασης. Οι επεμβάσεις που μπορεί να έχουν σοβαρές αιμορραγικές επιπλοκές είναι αυτές στις οποίες δεν μπορεί να εφαρμοστεί συμπίεση στο σημείο της

αιμορραγίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, απαιτείται η διακοπή των από του στόματος αντιπηκτικών και η γεφύρωση με HXMB .

Σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση, όπως ο καταρράκτης ή ελάσσονα επέμβαση στο δέρμα, δεν απαιτείται αλλαγή στην αντιπηκτική από του στόματος θεραπεία. Ωστόσο πρέπει να διατηρείται το INR σε χαμηλά θεραπευτικά επίπεδα.

Μετεγχειρητικά μπορεί να επαναχορηγηθεί VKA 1-2 ημέρες αργότερα αναλόγως εάν υπάρχει ικανή αιμόσταση, σε δόση προεγχειρητικής συντήρησης + μία έξτρα δόση 50% για 2 συνεχόμενες ημέρες.

iii) 2014 ACC/AHA ^[43]

Οι ασθενείς με προσθετική καρδιακή βαλβίδα υπό VKAs μπορεί να χρειαστούν θεραπεία γεφύρωσης είτε με UFH είτε με LMWH, αναλόγως την τοποθεσία της προσθετικής βαλβίδας και τους σχετιζόμενους κινδύνους για θρόμβωση και θρομβοεμβολή.

Για τους ασθενείς με μηχανική μιτροειδή βαλβίδα, ανεξάρτητα από την απουσία επιπλέον παραγόντων κινδύνου για θρομβοεμβολή, ή σε ασθενείς με αορτική βαλβίδα και 1 ή περισσότερο επιπλέον θρομβωτικό κίνδυνο (όπως KM, προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, υπερπηκτική κατάσταση ή παλαιάς γενιάς προσθετική αορτική βαλβίδα), η γεφύρωση μπορεί να είναι χρήσιμη όταν απαιτείται η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής περιεγχειρητικά και είναι απαραίτητη η καλή αιμόσταση.

iv) CHEST 2012 ^[44]

Έπειτα από ανασκόπηση της φαρμακολογίας των VKAs, δεν εκδόθηκαν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες

II. UFH

i) Οδηγίες από την Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (Φεβρουάριος 2016) ^[42]

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με κλασική ηπαρίνη συστήνεται η διακοπή της κλασικής ηπαρίνης 4-6 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση και έλεγχος τιμής του aPTT μια ώρα πριν την επέμβαση, λόγω αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου. Η χειρουργική επέμβαση θα πραγματοποιείται εάν η τιμή του του aPTT βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων. Η χορήγηση ηπαρίνης ξεκινά 1-2 ώρες μετεγχειρητικά με την προϋπόθεση να έχει επιτευχθεί αιμόσταση.

ii) Οδηγίες από ESC/ESA 2014 ^[6]

Σε ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα είναι τεκμηριωμένη η θρομβοπροφύλαξη με UFH. Επομένως, τέτοιοι ασθενείς μπορούν κατά τη νοσηλεία τους να λαμβάνουν UFH έως και 4 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση και μετεγχειρητικά να λάβουν UFH μέχρι να φτάσει το INR σε θεραπευτικά επίπεδα. Την ημέρα της επέμβασης πρέπει να ελεγχθεί το INR. Εάν το $INR > 1,5$ πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα αναβολής. Αναλόγως την αιμόσταση του ασθενή, η UFH μπορεί να επαναχορηγηθεί σε δόσεις προεγχειρητικές 1-2 ημέρες μετεγχειρητικά.

III. LMWH

i) Οδηγίες από την Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (Φεβρουάριος 2016) ^[42]

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με θεραπευτική δοσολογία ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους (LMWH) συστήνεται η διακοπή της τουλάχιστον 24 ώρες πριν τη χειρουργική επέμβαση. Σε περίπτωση χορήγησης προφυλακτικής δοσολογίας

LMWH, το χρονικό διάστημα διακοπής των 12 ωρών προεγχειρητικά κρίνεται αναγκαίο για τη διενέργεια κεντρικών αποκλεισμών.

ii) Οδηγίες από ESC/ESA 2014 ^[6]

Αναλόγως την αιμόσταση του ασθενή, η LMWH μπορεί να επαναχορηγηθεί σε δόσεις προεγχειρητικές 1-2 ημέρες μετεγχειρητικά

IV. FONDAPARINUX

i) Οδηγίες από την Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (Φεβρουάριος 2016) ^[42]

Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με Fontaparinux προτείνεται η διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης 24-36 ώρες μετά την τελευταία λήψη. Το φάρμακο ξεκινά 6-12 ώρες μετεγχειρητικά αναλόγως της αιμόστασης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8: ^[1]**ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΜΕΣΩΝ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ (DOACs)**

	Νταπιγκατράνη	Ριβαροξαμπάνη	Απιξαμπάνη
Οδός και συχνότητα χορήγησης	Από το στόμα, δύο φορές ημερησίως	Από το στόμα, μία φορά ημερησίως	Από το στόμα, δύο φορές ημερησίως
Βιοδιαθεσιμότητα	6-7%	80%	66%
Χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση	1,25-3 ώρες	2-4 ώρες	1-3 ώρες
Χρόνος ημίσειας ζωής	12-14 ώρες	5-13 ώρες (9 13)	8-15 ώρες (10-14)
Χρόνος ημίσειας ζωής με βάση τη νεφρική λειτουργία (ώρες)			
CrCl>80 ml/min	14-17	5-9	8-15
CrCl>50-79 ml/min	16,6 (12-18)	8,7	14,6
CrCl>30-99 ml/min	18,7 (18-24)	9,0	17,6
CrCl<30 ml/min	27,5	9,5	17,3
Αποβολή/ Απέκκριση	80% από τους νεφρούς, 20% στα κόπρανα	65% από τους νεφρούς, 35% από το ήπαρ	25% από τους νεφρούς, 70% από το ήπαρ
Σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος	35%	>90%	87%
Αποβολή με νεφρική διάλυση	Ναι	Πολύ λίγη	Πολύ λίγη
Αλληλεπίδραση με μεταφορείς P-gp	++	+	+
Αλληλεπίδραση CYP3A4	-	+	+

V. DOACs

- i) Οδηγίες από την Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας (Φεβρουάριος 2016)
[42]

Για τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (άμεσοι αναστολείς των παραγόντων πήξης, DOACs) λαμβάνονται υπόψιν ο αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης, ο θρομβωτικός κίνδυνος του ασθενούς και η νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επέμβαση με μικρό αιμορραγικό κίνδυνο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία το φάρμακο διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν (2-3 χρόνοι ημιζωής) και η χορήγηση ξεκινά 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση με μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία το φάρμακο διακόπτεται τουλάχιστον 48-72 ώρες πριν (4-5 χρόνοι ημιζωής) και η χορήγηση ξεκινά 48-72 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Η θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη παρεντερικά σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και βρίσκονται υπό αγωγή με DOACs προτιμάται στην περίπτωση υψηλού αιμορραγικού και υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και συνιστάται όταν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει τίποτα από το στόμα περιεγχειρητικά.

- ii) Οδηγίες από ESC/ESA 2014 [6]

Η γεφύρωση δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς υπό DOAC, καθώς τα φάρμακα αυτά έχουν συγκεκριμένο χρόνο έναρξης και λήξης της δράσης τους (μικρός χρόνος ημιζωής).

Εξαίρεση αποτελούν ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου, των οποίων η επέμβαση αναβάλλεται για αρκετές ημέρες για άλλους λόγους.

Γενικά σε ασθενείς με «κανονικό» αιμορραγικό κίνδυνο συστήνεται η διακοπή των DOAC για 2-3 φορές το χρόνο ημιζωής του φαρμάκου προ χειρουργείου, ενώ συστήνεται χρόνος διακοπής 4-5 φορές το χρόνο ημιζωής σε περίπτωση επέμβασης με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία ή/και ο μέσος έως υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος πρέπει να οδηγεί σε πρόωμη διακοπή των DOAC. Εάν ο ασθενής λαμβάνει νταμπιγκατράνη, η οποία αποβάλλεται σε ποσοστό 80% από τους νεφρούς, το διάστημα διακοπής του φαρμάκου θα καθοριστεί από το GFR του ασθενή.

Η επανέναρξη των DOAC μετεγχειρητικά πρέπει να καθυστερεί για 1-2 ημέρες (και σε κάποιες περιπτώσεις 3-5 ημέρες) μέχρι να ελαχιστοποιηθεί η μετεγχειρητική τάση για αιμορραγία (εξαιτίας της γρήγορης έναρξης δράσης των DOAC συγκριτικά με τα VKAs).

iii) Οδηγίες από ACC/AHA 2014 ^[43]

Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και φυσιολογική νεφρική λειτουργία που θα υποβληθούν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση στην οποία είναι απαραίτητη η αιμόσταση, όπως μείζων επέμβαση, χειρουργεία σπονδυλικής στήλης ή επισκληρίδιος καθετηριασμός, προτείνεται η διακοπή των αντιπηκτικών για 48 ώρες ή και περισσότερο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Είδος Μελέτης

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε τριτοβάθμιο Νοσοκομείο και σχεδιάστηκε σύμφωνα με τη δήλωση του Ελσίνκι. Η μελέτη έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου».

2.2 Σκοπός

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της εφαρμοζόμενης πρακτικής όσον αφορά την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής και η συσχέτισή της με την έκβαση και τις επιπλοκές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γενική αναισθησία.

2.3 Κριτήρια Ένταξης

- Ηλικία άνω των 18 ετών
- Λήψη αντιπηκτικής αγωγής (ασενοκουμαρόλη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, νταμπιγκατράνη)
- Λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος
- Λήψη άλλης, πλην ακετυλοσαλικυλικού οξέος, αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (κλοπιδογρέλη, πρασουγρέλη, τικαγκρελόρη)
- Χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία

2.4 Κριτήρια Αποκλεισμού

- Περιστατικά των οποίων η περιεγχειρητική διαχείριση της αγωγής είναι ασαφής
- Χειρουργεία με επείγον χαρακτήρα

2.5 Ενημερωμένη Συγκατάθεση

Για κάθε ιατρική πράξη λαμβάνεται συγκατάθεση, που έπεται της ενημέρωσης (ΚΙΔ, Νόμος υπ' αριθμ. 3418 /ΦΕΚ 287/28-11-2005). Λόγω της φύσης της μελέτης μας, αυτό δεν ήταν απαραίτητο. Σχετικά με την καταγραφή και επεξεργασία των δεδομένων τηρήθηκε ό,τι ορίζει ο νέος Γενικός Κανονισμός για τα Προσωπικά Δεδομένα (Κανονισμός Ε.Ε., 2016/679)

2.6 Λεπτομέρειες Καταγραφής

Η καταγραφή πραγματοποιήθηκε στο Αναισθησιολογικό Τμήμα. Όλα τα δεδομένα συλλέχθηκαν από το αρχείο της Αναισθησιολογικής Κλινικής και περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, το είδος της επέμβασης, το CHA2DS2-VASc-Score και το HAS-BLED Score. Τα νοσήματα που καταγράφηκαν από το ιστορικό περιλάμβαναν την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, τη νεφρική ανεπάρκεια, την ηπατική ανεπάρκεια, τη χρόνια κολπική μαρμαρυγή, τη στεφανιαία νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, την πρόσφατη τοποθέτηση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, την ύπαρξη μεταλλικής καρδιακής βαλβίδας, την αθηρωμάτωση της αορτής, το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκo (INR), την κακοήθεια, τη λήψη αλκοόλ, τη λήψη μη στεροειδών

αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) και το φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο.

Επιπλέον, συλλέχθηκαν δεδομένα για το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής που ελάμβανε ο ασθενής (αντιαιμοπεταλιακή, αντιπηκτική, ή ασπιρίνη), ενώ οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε επιμέρους ομάδες ανάλογα με το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής, την ημερομηνία διακοπής της (εάν υπήρχε σύσταση για διακοπή, αναζητήθηκε και καταγράφηκε η χρονική σχέση μεταξύ της διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής και της ημέρας της χειρουργικής παρέμβασης), η ύπαρξη θεραπείας γεφύρωσης, η συμμόρφωση με τις τρέχουσες αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες και τα ανεπιθύμητα συμβάματα και οι επιπλοκές από την περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής, τόσο κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης όσο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας έως και την έξοδο από το Νοσοκομείο.

Ως περιεγχειρητική περίοδος ορίζεται το χρονικό διάστημα από την ημέρα του χειρουργείου έως και ένα έτος μετά την επέμβαση. Ως πρώιμη μετεγχειρητική ορίζεται η περίοδος από την ημέρα της επέμβασης μέχρι την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο και όψιμη μετεγχειρητική περίοδος ορίζεται η περίοδος από την έξοδο από το νοσοκομείο έως και ένα έτος μετά την επέμβαση.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Ο επανέλεγχος αυτός είχε στόχο τη λήψη πληροφοριών για την ύπαρξη θρομβοεμβολικών, αιμορραγικών ή άλλων επιπλοκών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο.

2.7 Καταληκτικά σημεία

Πρωτογενές καταληκτικό σημείο

Ο βαθμός συμμόρφωσης στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιεγχειρητικής διαχείρισης της αντιθρομβωτικής αγωγής.

Δευτερογενές καταληκτικό σημείο

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων και επιπλοκών κατά την περιεγχειρητική περίοδο.

2.8 Στατιστική Ανάλυση

Η επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του υπολογιστικού προγράμματος SPSS 25. Για κάθε έναν από τους μετρούμενους παράγοντες και ξεχωριστά σε κάθε ομάδα, έγινε περιγραφική ανάλυση. Για συνεχείς μεταβλητές (όπως η ηλικία) σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκαν οι μη παραμετρικές μέθοδοι διάμεση τιμή και διατεταρτημοριακό διάστημα, ενώ στην περίπτωση της κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκαν οι παραμετρικές μέθοδοι μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Για κατηγορικές μεταβλητές (όπως το φύλο, οι μεταγγίσεις) υπολογίστηκαν τα σχετικά ποσοστά. Η καταλληλότητα των στατιστικών δοκιμασιών εξασφαλίστηκε από την ορθή διάκριση των μεταβλητών σε ποσοτικές ή ποιοτικές και τον έλεγχο της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών. Ο έλεγχος της κανονικότητας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των διαγραμμάτων P-P, Q-Q καθώς και με τις δοκιμασίες Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

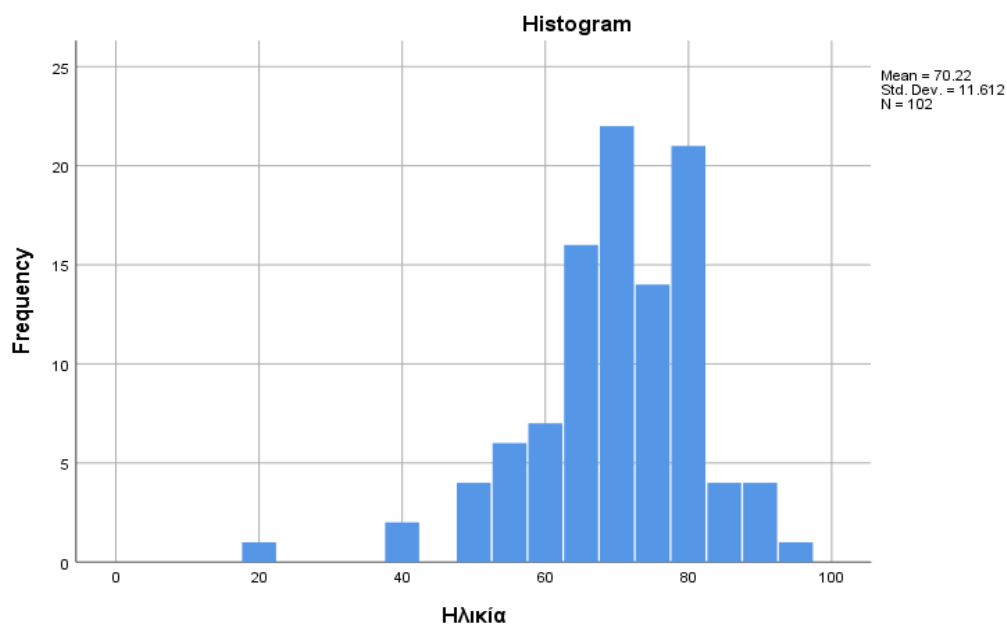
3.1 Δημογραφικά στοιχεία

Συνολικά ελέγχθηκαν 102 ασθενείς, εκ των οποίων οι 68 (66,7%) ήταν άνδρες και οι 34 (33,3%) γυναίκες (**Πίνακας 9**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9: **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

		ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ
ΦΥΛΟ	Άρρενες	68	66.7
	Θήλεα	34	33.3
	Σύνολο	102	100.0

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 71 έτη, με τη μικρότερη ηλικία τα 20 έτη και μεγαλύτερη τα 94 έτη (**Σχήμα 1**).



Σχήμα 1 Ηλικιακή κατανομή των ασθενών

Το 24,5% των επεμβάσεων ήταν ορθοπαιδικές , το 36,3% νευροχειρουργικές, το 31,4% επεμβάσεις γενικής χειρουργικής και 7,8% ήταν αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις (**Πίνακας 10**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 10:

ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

		ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ
ΕΙΔΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ	Ορθοπαιδική	25	24.5
	Νευροχειρουργική	37	36.3
	Αγγειοχειρουργική	8	7.8
	Γενική Χειρουργική	32	31.4
	ΣΥΝΟΛΟ	102	100.0

Η πλειονότητα των ασθενών(78,4%) περιλαμβάνεται στην ομάδα υψηλού θρομβωτικού κινδύνου, το 19,6 % στην ομάδα μετρίου θρομβωτικού κινδύνου, ενώ μόνο 2% ανήκει στην ομάδα χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11:

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ CHA2DS2VASc SCORE (θρομβωτικός κίνδυνος)

CHA2DS2VASc SCORE		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΧΑΜΗΛΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	2	2,0
ΜΕΤΡΙΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	20	19,6
ΥΨΗΛΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	80	78,4
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Το 79,4% του δείγματος ανήκει στην ομάδα μετρίου αιμορραγικού κινδύνου, το 16,7 % θεωρείται υψηλού αιμορραγικού κινδύνου και το υπόλοιπο 3,9% αποτελεί πληθυσμό χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου, όπως αναγράφεται στον **Πίνακα 12.**

ΠΙΝΑΚΑΣ 12 :

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ HASBLED SCORE

HASBLED SCORE		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	4	3,9
ΜΕΤΡΙΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	81	79,4
ΥΨΗΛΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	17	16,7
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Εκτός από τον ατομικό θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο, κάθε χειρουργική επέμβαση έχει το δικό της θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο:

Από τους ασθενείς του δείγματος το 93,1% υπεβλήθη σε επέμβαση μετρίου θρομβωτικού κινδύνου, το 3,9% σε επέμβαση χαμηλού θρομβωτικού κινδύνου και το 2,9% σε υψηλού θρομβωτικού κινδύνου επέμβαση. (Πίνακας 13)

ΠΙΝΑΚΑΣ 13: ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΧΑΜΗΛΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	4	3,9
ΜΕΤΡΙΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	95	93,1

ΥΨΗΛΟΥ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	3	2,9
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Όσον αφορά τον αιμορραγικό κίνδυνο της επέμβασης, το 98% των ασθενών υπεβλήθη σε υψηλού αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση ενώ μόλις το 2% των ασθενών υπεβλήθη σε χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου επέμβαση. (**Πίνακας 14**)

ΠΙΝΑΚΑΣ 14 :

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΧΑΜΗΛΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	2	2,0
ΥΨΗΛΟΥ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΠΕΜΒΑΣΗ	100	98,0
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Από τους 102 ασθενείς, 31 (30,4%) ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (αναστολείς P₂Y₁₂), 47 (46,1%) ακετυλοσαλυκυλικό οξύ, 9 (8,8%) ελάμβαναν διπλή αντιθρομβωτική αγωγή (συνδυασμός δύο αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ή ενός αντιαιμοπεταλιακού με ένα αντιπηκτικό) και 27 (27%) ασθενείς ελάμβαναν αντιπηκτική αγωγή (ασενοκουμαρόλη ή DOAC) (**Πίνακες 15-18**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 15 :**ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΔΙΠΛΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ**

ΔΙΠΛΗ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ(%)
ΟΧΙ	93	91,2
ΝΑΙ	9	8,8
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 16 : **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ**

ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΟΧΙ	71	69,6
ΝΑΙ	31	30,4
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 17 : **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΣΠΙΡΙΝΗ**

ΑΣΠΙΡΙΝΗ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΟΧΙ	55	53,9
ΝΑΙ	47	46,1
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 18 : **ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**

ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΟΧΙ	75	73,5
ΝΑΙ	27	26,5
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

**3.2 Διεγχειρητική περίοδος και πρόιμη μετεγχειρητική περίοδος
(μέχρι την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο)**

Η τήρηση των οδηγιών για διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής δεν υπήρξε καθολική. Ειδικότερα, το 58,8% του δείγματος δεν τήρησε τις προβλεπόμενες οδηγίες, το 26,5% ακολούθησε τις οδηγίες, ενώ δεν υπήρχαν στοιχεία για το 14,7% των ασθενών (**Πίνακας 19**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 19 :

**ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ
ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ**

ΤΗΡΗΣΗ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΝΑΙ	27	26,5
ΟΧΙ	60	58,8
ΑΓΝΩΣΤΟ	15	14,7
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Στην πρώτη περιεγχειρητική περίοδο η πλειονότητα των ασθενών δεν εμφάνισε επιπλοκές σε ποσοστό που κυμάνθηκε στο 97,1% ,ενώ το 2,9 % εμφάνισε αιμορραγικό σύμβαμα που χρειάστηκε μετάγγιση διεγχειρητικά και δεν υπήρξε θρομβοεμβολικό σύμβαμα (ΟΕΜ, ΑΕΕ, θρόμβωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή) για την ανωτέρω περίοδο. (**Πίνακας 20**)

ΠΙΝΑΚΑΣ 20 :

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	99	97,1
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	3	2,9
ΘΡΟΜΒΩΣΗ	0	0
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Η εμφάνιση ή όχι επιπλοκών κατά τη νοσηλεία έως και την έξοδο από το Νοσοκομείο (πρώιμη μετεγχειρητική περίοδος) δεν σχετίστηκε σημαντικά με την τήρηση ή όχι των κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής ($p=0,339$). Συγκεκριμένα, από τους 27 (26,47% επί του συνόλου των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές) ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν βάσει των οδηγιών, κανένας δεν εμφάνισε κάποια επιπλοκή.

Από την άλλη, 3 από τους 60 (5%) ασθενείς στους οποίους η αγωγή δεν συμμορφώθηκε με τις οδηγίες εμφάνισαν αιμορραγία και απαιτήθηκε διεγχειρητική μετάγγιση. (**Πίνακας 21**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 21 :

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΡΗΣΗΣ ΟΔΗΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΩΙΜΗ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ

ΤΗΡΗΣΗ ΟΔΗΓΙΑΣ & ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ				
	ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ΘΡΟΜΒΩΣΗ	ΣΥΝΟΛΟ
ΝΑΙ	27	0	0	27
ΟΧΙ	57	3	0	60
ΑΓΝΩΣΤΟ	15	0	0	15
ΣΥΝΟΛΟ	99	3	0	102

Θεραπεία γεφύρωσης εφαρμόστηκε σε 40 ασθενείς (39,2%), δεν προτάθηκε στους 44 (43,1%), ενώ σε 18 ασθενείς (17,6%) η οδηγία παραμένει άγνωστη. Οι οδηγίες

γεφύρωσης δεν βασίστηκαν στις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες σε 56 (54,9%) ασθενείς, ενώ δεν υπήρχαν δεδομένα για 18 ασθενείς (17,6%). Σε 28 (27,5%) ασθενείς δεν τηρήθηκαν οι επίσημες οδηγίες γεφύρωσης (**Πίνακες 22** και **23**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 22 : **ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΓΕΦΥΡΩΣΗ**

ΓΕΦΥΡΩΣΗ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
OXI	44	43,1
NAI	40	39,2
ΑΓΝΩΣΤΟ	18	17,6
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 23 : **ΤΗΡΗΣΗ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

ΤΗΡΗΣΗ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
NAI	56	54,9
OXI	28	27,5
ΑΓΝΩΣΤΟ	18	17,6
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Κατά τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ των διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών και της θεραπείας γεφύρωσης δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Ειδικότερα, η τήρηση ή μη των οδηγιών θεραπείας γεφύρωσης δεν σχετίστηκε με την εμφάνιση επιπλοκών λόγω αιμορραγίας ή θρόμβωσης ($p=0,718$ και $p=0,068$, αντίστοιχα).

Κατά την πρώιμη περιεγχειρητική περίοδο, δύο (2 από τους 56) ασθενείς στους οποίους οι οδηγίες γεφύρωσης τηρήθηκαν εμφάνισαν αιμορραγία, ενώ ένας ασθενής (1 από τους 28), στον οποίο οι οδηγίες δεν ακολουθήθηκαν, εμφάνισε αιμορραγία.

Από τους ασθενείς για τους οποίους είναι άγνωστο εάν τηρήθηκαν οι οδηγίες γεφύρωσης (σύνολο 18) κανένας από αυτούς δεν εμφάνισε επιπλοκές.

(Πίνακας 24)

ΠΙΝΑΚΑΣ 24 : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΡΗΣΗΣ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

ΤΗΡΗΣΗ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ		ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ
ΝΑΙ	Απόλυτος αριθμός	54	2	56
	Ποσοστό % στην τήρηση γεφύρωσης	96,4%	3,6%	100,0%
	Ποσοστό % στις επιπλοκές	54,5%	66,7%	54,9%
ΟΧΙ	Απόλυτος αριθμός	27	1	28
	Ποσοστό % στην τήρηση γεφύρωσης	96,4%	3,6%	100,0%

	Ποσοστό % στις επιπλοκές	27,3%	33,3%	27,5%
ΑΓΝΩΣΤΟ	Απόλυτος αριθμός	18	0	18
	Ποσοστό % στην τήρηση γεφύρωσης	100,0%	0,0%	100,0%
	Ποσοστό % στις επιπλοκές	18,2%	0,0%	17,6%
ΣΥΝΟΛΟ	Απόλυτος αριθμός	99	3	102
	Ποσοστό % στην τήρηση γεφύρωσης	97,1%	2,9%	100,0%
	Ποσοστό % στις επιπλοκές	100,0%	100,0%	100,0%

3.3 Όψιμη μετεγχειρητική περίοδος-επανεκτίμηση

Στην όψιμη μετεγχειρητική παρακολούθηση, που ορίστηκε σε χρονικό διάστημα έως 1 έτος από την έξοδο από το νοσοκομείο, οι επιπλοκές διαμορφώθηκαν ως εξής:

(Πίνακας 25)

- 52 (51%) ασθενείς παρέμειναν χωρίς επιπλοκές.
- τρεις (2,9%) ασθενείς εμφάνισαν αιμορραγικό σύμβαμα (πρώτο επεισόδιο).
- τέσσερις (3,9%) ασθενείς εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο (δύο με θρόμβωση στεφανιαίων αγγείων και δύο με θρόμβωση άνω άκρου).
- Εννέα (8,8%) ασθενείς απεβίωσαν.

Πρέπει να σημειωθεί ότι 34 (33,3%) ασθενείς δεν μπόρεσαν να αξιολογηθούν κατά τον επανέλεγχο στο ένα έτος μετά τη χειρουργική επέμβαση λόγω απουσίας στοιχείων επικοινωνίας, αδυναμία ανεύρεσης μέσω τηλεφώνου ή μη προσέλευσης σε προγραμματισμένο τακτικό έλεγχο (**Πίνακας 25**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 25 : ΟΨΙΜΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

ΟΨΙΜΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ		
	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ (%)
ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	52	51,0
ΘΡΟΜΒΩΣΗ	4	3,9
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	3	2,9
ΘΑΝΑΤΟΣ	9	8,8
ΑΓΝΩΣΤΟ	34	33,3
ΣΥΝΟΛΟ	102	100,0

Τα αίτια των μη θρομβωτικών/αιμορραγικών θανάτων στην όψιμη μετεγχειρητική περίοδο δεν καταγράφηκαν στον ιατρικό φάκελο, καθώς οι πληροφορίες που αναγράφονται στον ιατρικό φάκελο αφορούν την περίοδο έως και την έξοδο του ασθενή από το νοσοκομείο (πρώιμη μετεγχειρητική περίοδος) και ο ορισμός τους ως θρομβωτικά, αιμορραγικά ή τίποτα από τα παραπάνω βασίστηκε στις πληροφορίες που συλλέχθηκαν από την τηλεφωνική επικοινωνία με τους συγγενείς των θανόντων, δηλαδή στην όψιμη μετεγχειρητική περίοδο

Ο τρόπος διαχείρισης των ασθενών (κλινική εμπειρία ή διεθνείς οδηγίες) δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση επιπλοκών ($p=0,296$) (**Πίνακας 26**).

Οι μισοί ασθενείς της ομάδας στην οποία ακολουθήθηκαν οι οδηγίες δεν εμφάνισαν επιπλοκές ($n=13$), ενώ δύο ασθενείς απεβίωσαν από αιτίες μη σχετιζόμενες με θρόμβωση ή αιμορραγία.

Από τους 60 ασθενείς στους οποίους η διαχείριση δεν βασίστηκε στις διεθνείς συστάσεις, οι επιπλοκές, κατά σειρά συχνότητας, ήταν επτά θάνατοι μη θρομβωτικής/αιμορραγικής αιτιολογίας (σχετιζόμενοι με υποκείμενο νόσημα, όπως νόσος κινητικού νευρώνα, επιληπτικές κρίσεις), ή άλλης αιτιολογίας όπως πτώση από ύψος, δύο θρομβωτικά επεισόδια (Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου) και δύο αιμορραγικά επεισόδια (αιμορραγία γαστρεντερικού, αιμορραγία που απαιτήθηκε μετάγγιση).

Ωστόσο, η πλειοψηφία των ασθενών που οι θεράποντες δεν συμμορφώθηκαν με τις οδηγίες παρέμεινε χωρίς επιπλοκές (n=32).

Τέλος, από τους 15 ασθενείς για τους οποίους παραμένει άγνωστη η τήρηση της οδηγίας, δύο εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, θρόμβωση άνω άκρου) και 1 αιμορραγικό (αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος) (**Πίνακας 26**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 26:

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΡΗΣΗΣ ΟΛΗΓΙΩΝ ΕΩΣ ΚΑΙ 1 ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ (ΘΨΙΜΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ)

ΤΗΡΗΣΗ ΟΛΗΓΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΤΗΝ ΘΨΙΜΗ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟ						
	ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ	ΘΡΟΜΒΩ ΣΗ	ΑΙΜΟΡΡΑ ΓΙΑ	ΘΑΝΑΤΟΣ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΣΥΝΟ ΛΟ
ΝΑΙ	13	0	0	2	12	27
ΟΧΙ	32	2	2	7	17	60
ΑΓΝΩ ΣΤΟ	7	2	1	0	5	15
ΣΥΝΟ ΛΟ	52	4	3	9	34	102

Κατά την επανεκτίμηση, αιμορραγικά συμβάματα εμφανίστηκαν σε δύο ασθενείς στους οποίους οι οδηγίες για γεφύρωση τηρήθηκαν (1 αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος και 1 αιμορραγία που απαιτήθηκε μετάγγιση), κανένα σύμβαμα σε αυτούς στους οποίους δεν ακολουθήθηκαν οι οδηγίες για γεφύρωση, και ένα αιμορραγικό σύμβαμα (αιμορραγία γαστρεντερικού συστήματος) στην ομάδα που δεν υπήρχαν δεδομένα.

Τα θρομβωτικά επεισόδια ήταν περισσότερα (n=3) (ένα επεισόδιο θρόμβωσης άνω άκρου, δύο επεισόδια οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου) στην ομάδα που δεν υπήρχαν δεδομένα παρά σε αυτή της μη τήρησης των οδηγιών γεφύρωσης (n=1) (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου). Επίσης, δεν παρουσιάστηκε θρόμβωση σε όσους τήρησαν τις οδηγίες γεφύρωσης (**Πίνακας 27**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 27:

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΡΗΣΗΣ ΟΛΗΓΙΩΝ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΕΞΙΤΗΡΙΟ (ΟΨΙΜΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ)

ΤΗΡΗΣΗ ΓΕΦΥΡΩΣΗΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΛΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΟΨΙΜΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ							
		ΧΩΡΙΣ ΕΠΙΠΛΟ ΚΕΣ	ΘΡΟΜΒ ΩΣΗ	ΑΙΜΟΡΡ ΑΓΙΑ	ΘΑΝΑ ΤΟΣ	ΑΓΝΩ ΣΤΟ	ΣΥΝΟ ΛΟ
ΝΑΙ	Απόλυτος αριθμός	28	0	2	7	19	56
	Ποσοστό % στην	50,0%	0,0%	3,6%	12,5%	33,9%	100,0 %

	τήρηση γεφύρωσης						
	Ποσοστό % στο Follow-Up	53,8%	0,0%	66,7%	77,8%	55,9%	54,9%
OXI	Απόλυτος αριθμός	14	1	0	2	11	28
	Ποσοστό % στην τήρηση γεφύρωσης	50,0%	3,6%	0,0%	7,1%	39,3%	100,0 %
	Ποσοστό % Follow- Up	26,9%	25,0%	0,0%	22,2%	32,4%	27,5%
ΑΓ ΝΩ ΣΤΟ	Απόλυτος αριθμός	10	3	1	0	4	18
	Ποσοστό % στην τήρηση γεφύρωσης	55,6%	16,7%	5,6%	0,0%	22,2%	100,0 %
	Ποσοστό % στο Follow-Up	19,2%	75,0%	33,3%	0,0%	11,8%	17,6%
ΣΥ ΝΟ ΛΟ	Απόλυτος αριθμός	52	4	3	9	34	102
	Ποσοστό % στην τήρηση γεφύρωσης	51,0%	3,9%	2,9%	8,8%	33,3%	100,0 %

	Ποσοστό % στο Follow-Up	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0 %
--	-------------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	------------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Σύνοψη αποτελεσμάτων

Στη μελέτη αυτή, η περιεγχειρητική διαχείριση της αγωγής τους πραγματοποιήθηκε κυρίως από τους θεράποντες ιατρούς (ορθοπεδικοί, νευροχειρουργοί, γενικοί χειρουργοί και αγγειοχειρουργοί) και τους καρδιολόγους και σε μικρότερο βαθμό από αναισθησιολόγους. Η διαχείριση της αγωγής βασίστηκε στην κλινική εμπειρία των θεραπόντων ιατρών και λιγότερο στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Παρόλα αυτά, η περιεγχειρητική διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση αιμορραγικών ή θρομβωτικών επιπλοκών.

Ένα μικρό μέρος του συνόλου των ασθενών της μελέτης λάμβανε διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ομάδα αυτή αποτελεί πρόκληση ως προς την περιεγχειρητική της διαχείριση, καθώς αποτελείται από ασθενείς οι οποίοι νοσούν κυρίως από το καρδιαγγειακό σύστημα και συνήθως η καρδιαγγειακή τους νόσος είναι ενεργός (πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου, πρόσφατη εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης ή πρόθεση λαγονίων/καρωτίδων). Σε τέτοιες ομάδες

ασθενών αυξάνεται ο θρομβωτικός κίνδυνος και είναι σημαντικό όταν υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση τόσο να προστατευτούν από καταστροφικό θρομβωτικό σύμβαμα (θρόμβωση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης) όσο και να προστατευτούν από αιμορραγικές επιπλοκές, καθώς η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αυξάνει τον αιμορραγικό κίνδυνο.

Σύμφωνα με τις οδηγίες από την **Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας** ^[42] σε ασθενείς υπό διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, η χειρουργική επέμβαση πρέπει να αναβάλλεται για 4-6 εβδομάδες μετά από την εισαγωγή ενός BMS (bare metal stent) και 3-12 μήνες μετά την τοποθέτηση DES (drug eluting stent). Μετά το πέρας των χρονικών αυτών διαστημάτων, η επέμβαση πραγματοποιείται ενώ ο ασθενής λαμβάνει ασπιρίνη.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της **ESA/ESC** ^[16], η «καθιερωμένη» περίοδος διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την τοποθέτηση BMS συγκριτικά με την περίπτωση τοποθέτησης DES διαφέρει. Για την αποφυγή αιμορραγίας και μετάγγισης, οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν την αναβολή προγραμματισμένου μη καρδιοχειρουργικού χειρουργείου μέχρι την ολοκλήρωση της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και τη διεξαγωγή της επέμβασης χωρίς τη διακοπή της ασπιρίνης.

Η προγραμματισμένη επέμβαση πρέπει να αναβάλλεται τουλάχιστον για 4 εβδομάδες και ιδανικά για 3 μήνες μετά την τοποθέτηση BMS.

Σε ασθενείς στους οποίους απαιτείται χειρουργείο εντός ημερών, προτείνεται η διακοπή της κλοπιδογρέλης και της τικαγκρελόρης για 5 ημέρες και της πρασουγρέλης για 7 ημέρες, εκτός εάν υπάρχει υψηλός κίνδυνος θρόμβωσης.

Για τους ασθενείς υψηλού θρομβωτικού κινδύνου μπορεί να εφαρμοστεί γεφύρωση με ενδοφλέβιους αναστρέψιμους αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης όπως η επτιφατίδη και η τιροφιμπάνη.

Η χρήση ηπαρίνης μικρού μοριακού βάρους για γεφύρωση σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται.

Σύμφωνα με την **SFAR** ^[11], οι τακτικές μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να αναβάλλονται μέχρι να ολοκληρωθεί το διάστημα λήψης της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, εφόσον δεν απειλείται η ζωή του ασθενή.

Αν η παραπάνω αναβολή δεν είναι δυνατή, τότε οι μη καρδιοχειρουργικές τακτικές επεμβάσεις πρέπει να αναβάλλονται μέχρι και το πέρας του ενός μήνα από την εμφύτευση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, άσχετα από τον τύπο της πρόθεσης ή το λόγο τοποθέτησής της (έμφραγμα μυοκαρδίου ή σταθερή στεφανιαία νόσος) . Εάν δεν γίνεται να αναβληθεί η επέμβαση ούτε μέχρι το πέρας του ενός μήνα, πρέπει να πραγματοποιηθεί σε νοσοκομείο όπου θα είναι διαθέσιμο αιμοδυναμικό εργαστήριο σε 24ωρη βάση.

Οι μη καρδιοχειρουργικές προγραμματισμένες επεμβάσεις πρέπει να αναβάλλονται έως και για 6 μήνες σε ασθενείς με πρόσφατο OEM ή με ενδοστεφανιαία πρόθεση που σχετίζεται με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο

Η λήψη ασπιρίνης πρέπει να συνεχιστεί διεγχειρητικά. Αν είναι απαραίτητο να διακοπεί, πρέπει η λήψη της να συνεχιστεί όσο το δυνατόν συντομότερα μετά την επέμβαση, και κατά προτίμηση την ίδια ημέρα, σύμφωνα με τον μετεγχειρητικό αιμορραγικό κίνδυνο.

Αν χρειάζεται η διακοπή των αναστολέων P₂Y₁₂, πρέπει να επαναχορηγηθούν νωρίς, και εάν είναι δυνατόν μέσα σε 24-72 ώρες μετά το χειρουργείο, καθώς υπάρχει αυξημένος θρομβωτικός κίνδυνος. Η επανέναρξη γίνεται με τον ίδιο αναστολέα P₂Y₁₂. Δεν υπάρχουν συστάσεις για τη χρήση ή όχι δόσης φόρτισης.

Εάν απαιτείται η διακοπή και των 2 αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μέσα σε ένα μήνα από την τοποθέτηση της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, μπορεί εξατομικευμένα να εφαρμοστεί γεφύρωση με ενδοφλέβιο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα όπως η τιροφιμπάνη ή η καγκρελόρη.»

Σύμφωνα με την ACC/AHA ^[42] , η διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, ενώ η διακοπή της τις πρώτες εβδομάδες μετά την εμφύτευση αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης, καθώς το μέγεθος του κινδύνου και η επίπτωση στη θνησιμότητα είναι αντιστρόφως ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης του συμβάντος αμέσως μετά την επέμβαση.

Η χειρουργική επέμβαση σχετίζεται με φλεγμονώδη και θρομβωτικά φαινόμενα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης ενδοστεφανιαίας πρόθεσης τόσο

στο επίπεδο του αγγείου όπου τοποθετήθηκε η ενδοστεφανιαία πρόθεση όσο και στα υπόλοιπα στεφανιαία αγγεία. Η χρήση DES νεότερης γενιάς σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και απαιτεί μικρότερο χρόνο διακοπής της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η απόφαση για την ημερομηνία διεξαγωγής της επέμβασης και η διακοπή ή μη της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά την εμφύτευση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης είναι προτιμότερο να εξατομικεύεται. Θα ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος από την αναβολή της επέμβασης, ο κίνδυνος ισχαιμίας και θρόμβωσης της ενδοστεφανιαίας πρόθεσης και οι συνέπειες από πιθανή αιμορραγία. Καθώς αυτά τα κριτήρια είναι περίπλοκα, οι αποφάσεις πρέπει να ληφθούν από ομάδα με χειρουργό, αναισθησιολόγο και καρδιολόγο σε συνεννόηση με τον ασθενή.»

Ωστόσο, στην καθημερινή κλινική πρακτική, διαπιστώνουμε ότι διακόπτεται προεγχειρητικά και η λήψη της ασπιρίνης, με ακόλουθη γεφύρωση με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους. Όμως, σύμφωνα με την Ελληνική Αναισθησιολογική Εταιρεία «Δεν συστήνεται διακοπή της ασπιρίνης. Η χορήγηση Μικρού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνης (LMWH) δεν μπορεί να αντικαταστήσει την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία.». Γίνεται φανερό ότι προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με τη συνεχή ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Διαφαίνεται ότι η μη σωστή καθοδήγηση του ασθενούς μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο αυτού, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη συμμόρφωση πρωτίστως του ιατρικού προσωπικού και έπειτα τη *lege artis* καθοδήγηση των ασθενών.

Σχεδόν το ήμισυ των ασθενών της μελέτης λάμβανε ακετυλοσαλικυλικό οξύ και το 1/3 κάποιο άλλο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, όπως τους αναστολείς P_2Y_{12} . Πρόκειται για ασθενείς χωρίς ενεργό καρδιαγγειακή νόσο, αποτελούν όμως άτομα αυξημένου θρομβωτικού κινδύνου, όπως ορίζεται αυτός από την παρουσία τουλάχιστον 2 διαφορετικών παραγόντων κινδύνου. Στόχος της περιεγχειρητικής τους διαχείρισης είναι να διακοπεί η αγωγή τους για όσο το δυνατόν μικρότερο χρονικό διάστημα, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα θρόμβωσης. Η εξατομίκευση είναι σημαντική, καθώς πρέπει να ζυγιστεί και το όφελος από τη διακοπή του φαρμάκου, ήτοι λιγότερη αιμορραγία κατά την περιεπεμβατική περίοδο. Η έγκαιρη επανέναρξη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής συμπληρώνει το όφελος της

διακοπής του φαρμάκου. Αυτό μεταφράζεται στην ανάγκη για σωστό χρονικό προγραμματισμό της προεγχειρητικής αξιολόγησης του ασθενή.

Στη μελέτη μας, 27 ασθενείς λάμβαναν αντιπηκτική αγωγή, η οποία προστατεύει από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή σε υψηλού θρομβωτικού κινδύνου ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο ημιζωής των αντιπηκτικών φαρμάκων καθώς και το θρομβωτικό κίνδυνο κάθε ασθενή και το είδος της επέμβασης στην οποία θα υποβληθεί, στόχος είναι η πρόληψη θρομβωτικού συμβάματος και παράλληλα η ελαχιστοποίηση αιμορραγίας.

Σύμφωνα με τις οδηγίες από την **Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας**^[42] σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή που υποβάλλονται σε επέμβαση με μικρό αιμορραγικό κίνδυνο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία το φάρμακο διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν (2-3 χρόνους ημίσειας ζωής) και η χορήγηση ξεκινά 24 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση με μεγάλο αιμορραγικό κίνδυνο και έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία το φάρμακο διακόπτεται τουλάχιστον 48-72 ώρες πριν (4-5 χρόνους ημίσειας ζωής) και η χορήγηση ξεκινά 48-72 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Σύμφωνα με την **ESA**^[6], σε ασθενείς με «κανονικό» αιμορραγικό κίνδυνο συστήνεται η διακοπή των DOAC για 2-3 φορές το χρόνο ημιζωής του φαρμάκου προ χειρουργείου, ενώ συστήνεται χρόνος διακοπής 4-5 φορές το χρόνο ημιζωής σε περίπτωση επέμβασης με υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο.

Η ελαττωμένη νεφρική λειτουργία ή/και ο μέσος έως υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος πρέπει να οδηγεί σε πρόωμη διακοπή των DOAC. Εάν ο ασθενής λαμβάνει νταμπιγκατράνη, η οποία αποβάλλεται σε ποσοστό 80% από τους νεφρούς, το διάστημα διακοπής του φαρμάκου θα καθοριστεί από το GFR του ασθενή.

Η επανέναρξη των DOAC μετεγχειρητικά πρέπει να καθυστερεί για 1-2 ημέρες (και σε κάποιες περιπτώσεις 3-5 ημέρες) μέχρι να ελαχιστοποιηθεί η μετεγχειρητική τάση για αιμορραγία (εξαιτίας της γρήγορης έναρξης δράσης των DOAC συγκριτικά με τα VKAs).»

Σύμφωνα με την **AHA** ^[46], σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και φυσιολογική νεφρική λειτουργία που θα υποβληθούν σε προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση στην οποία είναι απαραίτητη η αιμόσταση, όπως μείζων επέμβαση, χειρουργεία σπονδυλικής στήλης ή επισκληρίδιος καθετηριασμός, προτείνεται η διακοπή των αντιπηκτικών για 48 ώρες ή και περισσότερο.»

Η πλειοψηφία των ασθενών ανήκει στην ομάδα υψηλού θρομβωτικού κινδύνου (78,4%) αλλά μέτριου αιμορραγικού κινδύνου (79,4%). Το προφίλ των ασθενών αυτών επιβάλλει την προσεκτική και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες διακοπή της αντιθρομβωτικής αγωγής προεγχειρητικά, καθώς και τη λήψη απόφασης για χορήγηση ή μη γεφύρωσης. Έτσι η ομάδα αυτή των ασθενών διαφοροποιείται από τις προηγούμενες υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, καθιστώντας πολυπλοκότερη την προεγχειρητική εκτίμησή τους. Οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να λειτουργήσουν διασυνδεδετικά για τη διασφάλιση της ομαλής περιεγχειρητικής πορείας του ασθενή.

Σύμφωνα με τις οδηγίες από την **Ελληνική Εταιρεία Αναισθησιολογίας** ^[42] η θεραπεία γεφύρωσης με ηπαρίνη παρεντερικά σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και βρίσκονται υπό αγωγή με DOACs προτιμάται στην περίπτωση υψηλού αιμορραγικού και υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου και συνιστάται όταν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει τίποτα από το στόμα περιεγχειρητικά. Είναι σημαντικό σε αυτό το βήμα να συνυπολογιστεί και ο θρομβωτικός και αιμορραγικός κίνδυνος της επέμβασης.

Σύμφωνα με την **ESA** ^[6], η γεφύρωση δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς υπό DOAC, καθώς τα φάρμακα αυτά έχουν συγκεκριμένο χρόνο έναρξης και λήξης της δράσης τους (μικρός χρόνος ημιζωής).

Εξαίρεση αποτελούν ασθενείς υψηλού θρομβοεμβολικού κινδύνου, των οποίων η επέμβαση αναβάλλεται για αρκετές ημέρες για άλλους λόγους.»

Στη μελέτη αυτή, σχεδόν το σύνολο των ασθενών υπεβλήθη σε επέμβαση μετρίου θρομβωτικού κινδύνου αλλά υψηλού αιμορραγικού κινδύνου, γεγονός που μας

υποδεικνύει ότι πιθανώς η χορήγηση γεφύρωσης με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους θα αυξήσει την πιθανότητα αιμορραγίας, χωρίς να αυξήσει σημαντικά την προστασία από τα θρομβοεμβολικά συμβάματα. Παρ'όλα αυτά, φάνηκε στην πράξη ότι η διακοπή DOAC προεγχειρητικά ακολουθείται συνήθως από γεφύρωση με ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους, χωρίς να αξιολογείται ο θρομβωτικός και αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς και της χειρουργικής επέμβασης. Συνεπεία αυτού, ο άτυπος κανόνας της χορήγησης ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους από τις χειρουργικές ειδικότητες αποτελεί ένα πεδίο που πρέπει να αποσαφηνιστεί μεταξύ των θεραπόντων ιατρών για τη βέλτιστη αντιμετώπιση του ασθενή.

Η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών, στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό, έχει σκοπό την ελάττωση των θρομβωτικών και αιμορραγικών επιπλοκών κατά την περιεγχειρητική περίοδο αλλά και την απώτερη μετεγχειρητική περίοδο. Στην πλειοψηφία των ασθενών δεν τηρήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες ως προς τη διακοπή του αντιθρομβωτικού παράγοντα (60 ασθενείς). Ικανοποιητική ήταν η συμμόρφωση ως προς τη λήψη ή μη της γεφύρωσης (54,9% του δείγματος).

Παρόλα αυτά το ποσοστό των επιπλοκών παρέμεινε χαμηλό (4,9%) και η εμφάνιση ή όχι επιπλοκών κατά την περιεγχειρητική περίοδο έως και το εξιτήριο δεν σχετίστηκε σημαντικά με την τήρηση ή όχι των κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τη λήψη αντιθρομβωτικής αγωγής. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και κατά την απώτερη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών, καθώς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της τήρησης ή μη των κατευθυντήριων οδηγιών με την εμφάνιση επιπλοκών. Οι περιορισμοί της μελέτης, δηλαδή η απώλεια πληροφοριών από τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών ή οι ελλείψεις σημαντικών στοιχείων του ατομικού ιστορικού, ακόμα και το μικρό μέγεθος του δείγματός μας, διαμόρφωσαν τα ανωτέρω αποτελέσματα και παρατηρήσεις.

Στην περιεγχειρητική περίοδο έως και το εξιτήριο η πλειονότητα των ασθενών δεν εμφάνισε επιπλοκές σε ποσοστό που κυμάνθηκε στο 97,1%, ενώ το 2,9 % εμφάνισε αιμορραγικό σύμβαμα που χρειάστηκε μετάγγιση διεγχειρητικά και δεν υπήρξε θρομβοεμβολικό σύμβαμα (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, θρόμβωση ενδοστεφανιαίας πρόθεσης, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή) για την ανωτέρω περίοδο. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να αιτιολογήσουν οποιαδήποτε αναφερόμενη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των

προφορικών οδηγιών που ακολούθησαν οι ασθενείς. Οι θεράποντες ιατροί οφείλουν να ελέγχουν την ορθότητα των οδηγιών τους με γνώμονα τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και να τις επανεξετάζουν καθοδηγούμενοι και από την κλινική εικόνα των ασθενών.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν τηρήθηκαν, γεγονός που επηρεάζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας. Η μελέτη μας καταδεικνύει την ανάγκη της διεπιστημονικής συνεργασίας, ιδίως μεταξύ των διαφόρων ειδικοτήτων. Η ορθή συνεργασία μεταξύ αναισθησιολόγου, χειρουργού, καρδιολόγου και αιματολόγου είναι απαραίτητη για τη δημιουργία ενός εξατομικευμένου πλάνου περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών, αλλά και για την καταγραφή τυχόν αιμορραγικών, θρομβοεμβολικών ή άλλων επιπλοκών. Η Clinical Excellence Commission της Αυστραλίας έχει ενσωματώσει στον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών υπό αντιθρομβωτική αγωγή ειδικό ερωτηματολόγιο ^[6]. Αναγράφεται αναλυτικά το είδος της αντιθρομβωτικής αγωγής, τα αίτια για τη λήψη της αγωγής, το είδος της χειρουργικής επέμβασης στην οποία θα υποβληθεί ο ασθενής και η ανάγκη ή μη γεφύρωσης. Ο αναισθησιολόγος σε συνεργασία με το χειρουργό και τον καρδιολόγο καταγράφει στην καρτέλα τις οδηγίες διακοπής του αντιθρομβωτικού παράγοντα προεγχειρητικά, την ανάγκη ή μη γεφύρωσης και το είδος της γεφύρωσης, καθώς και την επανέναρξη της αντιθρομβωτικής αγωγής μετεγχειρητικά. Οι οδηγίες αυτές αναγράφονται λαμβάνοντας υπόψη τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενή αλλά και τον κίνδυνο αιμορραγικών και θρομβωτικών συμβαμάτων της επέμβασης. Η σύσταση εξατομικευμένης προεγχειρητικής καρτέλας για χρήση στον προεγχειρητικό έλεγχο από τον αναισθησιολόγο στην Ελλάδα θα συνδράμει στην τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών, δίνοντας το έναυσμα για τη διεκπεραίωση περαιτέρω μελετών στη διαχείριση της αντιθρομβωτικής αγωγής περιεγχειρητικά, ώστε να καταστεί δυνατή η εξαγωγή στατιστικά σημαντικών συμπερασμάτων σε επόμενες μελέτες.

4.2 Περιορισμοί Μελέτης

Όπως και κάθε μελέτη, έτσι και αυτή υπόκειται σε περιορισμούς. Συγκεκριμένα, το μέγεθος του δείγματος των 102 ατόμων δεν είναι αντιπροσωπευτικό του χειρουργικού πληθυσμού ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Επιπλέον, η αδυναμία λήψης σημαντικών πληροφοριών του ατομικού ιστορικού, όπως η ημερομηνία διακοπής του αντιθρομβωτικού παράγοντα και η ύπαρξη ή μη γεφύρωσης, επηρέασαν την έκβαση της παρούσας ανάλυσης. Ωστόσο τα ανεπαρκή δεδομένα αποτελούν μέρος της μελέτης, καθώς ο τρόπος καταγραφής της περιεγχειρητικής πορείας του ασθενή στον ιατρικό φάκελο δεν είναι επαρκώς οργανωμένος. Τα αποτελέσματα επηρεάστηκαν σε αρκετό βαθμό και από την απουσία πληροφοριών κατά τη μετεγχειρητική περίοδο, όπως η προσπάθεια καταγραφής των επιπλοκών και η έγκυρη ενημέρωση για την αιτία θανάτου του ασθενούς. Επιπρόσθετα, το CHAD2VASC2 Score χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του θρομβοεμβολικού κινδύνου ασθενών με υπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή. Ωστόσο, στη μελέτη αξιοποιήθηκε ως δείκτης θρομβωτικού κινδύνου για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής, καθώς δεν υπάρχει κάποια βαθμολογία ατομικού θρομβωτικού κινδύνου για άτομα χωρίς κολπική μαρμαρυγή. Αναλόγως χρησιμοποιήθηκε και το HASBLED Score σε ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, καθώς δεν υπάρχει αντίστοιχη βαθμολογία για τους ασθενείς αυτούς και τυπικά χρησιμοποιείται σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών συμπεριλαμβάνεται πλέον και η περιεπεμβατική διαχείριση της αντιθρομβωτικής τους αγωγής. Σε αυτήν περιλαμβάνεται η ανάγκη ύπαρξης ή μη της γεφύρωσης, το διάστημα διακοπής της αντιθρομβωτικής αγωγής προεγχειρητικά, καθώς και η επανέναρξη της μετεγχειρητικά. Σκοπός είναι η πρόληψη τόσο θρομβωτικών όσο και αιμορραγικών συμβαμάτων σε ασθενείς υψηλού θρομβωτικού ή υψηλού αιμορραγικού κινδύνου. Η ομάδα περιεγχειρητικής διαχείρισης των ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει το χειρουργό, τον αναισθησιολόγο, τον καρδιολόγο και τον αιματολόγο, η οποία θα κατασκευάζει ένα εξατομικευμένο για τον κάθε ασθενή περιεγχειρητικό πλάνο, βασισμένη στις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες. Η εκπόνηση όχι μόνο αναδρομικών μελετών, αλλά και άλλης μορφής μελετών, που θα στοχεύει στην περιεγχειρητική εκτίμηση, κρίνεται σκόπιμη ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα και ποιοτικότερα συμπεράσματα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Almarshad, F., Alaklabi, A., Bakhsh, E., Pathan, A., & Almegren, M.** “Use of direct oral anticoagulants in daily practice.” *American Journal of Blood Research*, 8(4), 57–72.
2. **Alquwaizani, M., Buckley, L., Adams, C., & Fanikos, J.** “Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications.” *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, 1(2), 83–97.
3. **Banerjee, S., Angiolillo, D. J., Boden, W. E., Murphy, J. G. ,et al** “Use of Antiplatelet Therapy/DAPT for Post-PCI Patients Undergoing Noncardiac Surgery.” *Journal of the American College of Cardiology*, 69(14), 1861–1870.
4. **Benussi, S.** 2016 Esc Af. 2893–2962.
5. **Douketis J, Spyropoulos AC, Duncan JM, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, et al.** “Late Breaking Abstract - 5 Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study: A Perioperative Management Plan for Patients with Atrial Fibrillation Who Are Receiving a Direct Oral Anticoagulant” American Society of Haematology annual meeting; 1 - 4 December 2018; San Diego Convention Center 2018.
6. Clinical Excellence Commission. (2018). Guidelines-on-perioperative-management-of-anticoagulant-and-antiplatelet-agents.pdf (Issue December).
7. **Agno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G.** “Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.” *Chest*, 141(2 SUPPL.), e44S-e88S.
8. **Doherty, J. U., Gluckman, T. J., Hucker, W. J., Januzzi, J. L., Ortel, T. L., Saxonhouse, S. J., & Spinler, S. A.** (2017). “2017 ACC Expert

- Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force.” *Journal of the American College of Cardiology*, 69(7), 871–898.
9. **Doshi, R., Vadher, A., Mithawala, P., & Shah, P.** “Oral antiplatelets in primary and secondary prevention of myocardial infarction: a review.” *Irish Journal of Medical Science*, 188(2), 453–467.
 10. **Gachet, C.** (2015). “Antiplatelet drugs: Which targets for which treatments?” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13(S1), S313–S322.
 11. **Godier, A., Fontana, P., Motte, S., Steib, A., Bonhomme, F., Schlumberger, S., et al** “Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine”, 37(4), 379–389.
 12. **Harter, K., Levine, M., & Henderson, S. O.** “Anticoagulation drug therapy: A review.” *Western Journal of Emergency Medicine*, 16(1), 11–17.
 13. **Ibrahim, H., & Kleiman, N. S.** “Platelet pathophysiology, pharmacology, and function in coronary artery disease”. *Coronary Artery Disease*, 28(7), 614–623.
 14. **Joppa, S., Saliccioli, J., Adamski, J., Patel, S., Wysokinski, W., McBane, R., et al.** “A Practical Review of the Emerging Direct Anticoagulants, Laboratory Monitoring, and Reversal Agents.” *Journal of Clinical Medicine*, 7(2), 29.
 15. **Kalantzi, K. I., Tsoumani, M. E., Goudevenos, I. A., & Tselepis, A. D.** “Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: Current knowledge and future perspectives.” *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 5(3), 319–336.
 16. **Kristensen, S. D., Knuuti, J., Saraste, A., Anker, S., Bøtker, H. E., De Hert, S., et al** “ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management.” In *European Journal of Anaesthesiology* (Vol. 31, Issue 10).
 17. **Landry, S., Tanguay, J. F., & Lordkipanidzé, M.** “Personalizing antiplatelet therapies: What have we learned from recent trials?” *Platelets*, 29(2), 131–139.

18. **McFadyen, J. D., Schaff, M., & Peter, K.** “Current and future antiplatelet therapies: Emphasis on preserving haemostasis.” *Nature Reviews Cardiology*, 15(3), 181–191.
19. **Nikolakopoulos, I., & Spyropoulos, A. C.** “Heparin Bridging Therapy for Patients on Chronic Oral Anticoagulants in Periprocedural Settings. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*”, 46(1), 26–31.
20. **Patel, J. P., Byrne, R. A., Patel, R. K., & Arya, R.** “Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. *British Journal of Haematology*”, 184(6), 912–924.
21. **Patrono, C., Morais, J., Baigent, C., Collet, J. P., Fitzgerald, D., Halvorsen, S., et al** “Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Coronary Atherothrombosis”. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), 1760–1776.
22. **Ramalingam, G., Jones, N., & Besser, M.** “Platelets for anaesthetists—Part 2: pharmacology.” *BJA Education*, 16(4), 140–145.
<https://doi.org/10.1093/bjaed/mkv035>
23. **Tafur, A., & Douketis, J.** “Perioperative management of anticoagulant and antiplatelet therapy.” *Heart*, 104(17), 1461–1467.
24. **Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.** “Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary.” *European Heart Journal*. 2017 Jul;38(27):2137-2149.
25. **Tantry, U. S., Navarese, E. P., Myat, A., & Gurbel, P. A.** “Selection of P₂Y₁₂ Inhibitor in Percutaneous Coronary Intervention and/or Acute Coronary Syndrome.” *Progress in Cardiovascular Diseases*, 60(4–5), 460–470.
26. **Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J. P., Costa, F., Jeppsson, A., et al.** “2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS.” *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 53(1), 34–78.
27. **Darvish-Kazem, S., & Douketis, J.** “Perioperative management of patients having noncardiac surgery who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: An evidence-based but practical approach.” *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 38(7), 652–660.

28. **Douketis, J. D.** “Anticoagulation therapy: Perioperative anticoagulation - Are we at “a bridge too far”?” *Nature Reviews Cardiology*, 12(3), 133–134.
29. **Douketis, J. D., Darvish-Kazem, S., Spencer, N., & Tafur, A.**
 “Perioperative management of patients who are receiving antiplatelet therapy: A case-based, evidence-informed approach.” *Polish Archives of Internal Medicine*, 128(12), 771–778.
30. **Douketis, J. D., Healey, J. S., Brueckmann, M., Eikelboom, J. W., et al**
 “Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure: Substudy of the RE-LY trial.” *Thrombosis and Haemostasis*, 113(3), 625–632.
31. **Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Anderson, J. M., Arnold, D. M., Bates, S. M., Blostein, M., et al** “Erratum: The Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation (PAUSE) Study for Patients on a Direct Oral Anticoagulant who Need an Elective Surgery or Procedure: Design and Rationale” *Thrombosis and Haemostasis*, 118(9), 1679–1680.
32. **Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Duncan, J., Carrier, M., Le Gal, G., Tafur, et al** “Perioperative Management of Patients with Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant.” *JAMA Internal Medicine*, 179(11), 1469–1478.
33. **MacDougall, K., Douketis, J. D., Li, N., Clark, N. P., Tafur, A., D’Astous, J., et al** “Effect of Direct Oral Anticoagulant, Patient, and Surgery Characteristics on Clinical Outcomes in the Perioperative Anticoagulation Use for Surgery Evaluation Study.” *TH Open*, 04(03), e255–e262.
34. **Spyropoulos, A. C., Al-Badri, A., Sherwood, M. W., & Douketis, J. D.**
 “Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery.” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(5), 875–885.
35. **Xarelto 20mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc)**
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/2793/smp>
 Date of first authorization: 30 September 2008
 Date of latest renewal: 22 May 2018
 Date of revision of the text: 01/2021

36. **Eliquis 5 mg film-coated tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc)**
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_el.pdf
Date of first authorisation: 18 May 2011
Date of latest renewal: 14 January 2016
37. **Pradaxa, INN-dabigatran etexilate**
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf
Revised: July 2020
38. **Mega, J. L., Close, S. L., Wiviott, S. D., Shen, L., Hockett, R. D., Brandt, J. T., et al** “Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes.” *Circulation*, 119(19), 2553–2560.
39. **Alexopoulos, D., Dimitropoulos, G., Davlourous, P., Xanthopoulou, I., Kassimis, G., Stavrou, et al** “Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: The importance of cyp2c19 (*)2 genotyping.” *JACC: Cardiovascular Interventions*, 4(4), 403–410.
40. **Bonello, L., Tantry, U. S., Marcucci, R., Blindt, R., Angiolillo, D. J., Becker, R., et al** “Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate.” *Journal of the American College of Cardiology*, 56(12), 919–933.
41. **Angiolillo, D. J., Gibson, C. M., Cheng, S., Ollier, C., Nicolas, O., Bergougnan, L., et al** “Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: Randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies.” *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(1), 65–74.
42. **Αρναούτογλου, Ε., Τρικούπη, Α., Κλήμη, Π., Βογιατζάκη, Θ., & Μελεμενή, Α.** “ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ” ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2016.
43. **Fleisher, L. A., Fleischmann, K. E., Auerbach, A. D., Barnason, S. A., Beckman, J. A., Bozkurt, et al** “2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac

surgery: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines.” Journal of the American College of Cardiology, 64(22), e77–e137.

44. **Agno, W., Gallus, A. S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E. M., & Palareti, G.** “Oral anticoagulant therapy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.” Chest, 141(2 SUPPL.), e44S-e88S.
45. **Capodanno, D., & Angiolillo, D. J.** “Management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease requiring cardiac and noncardiac surgery.” Circulation, 128(25), 2785–2798.
46. **Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C.** “The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRidging REgistRy (BORDER).” Thromb Haemost. 2012 Jul;108(1):65-73.
47. **Levine, G. N., Bates, E. R., Bittl, J. A., Brindis, R. G., Fihn, S. D., Fleisher, L. A., et al.** “2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.” In Circulation (Vol. 134, Issue 10).